

**Retrospektive Untersuchungen zum Verlauf
von Interleukin-6-Serumspiegeln bei
neonatalen Risikopatienten in der ersten
Lebenswoche**

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades**

DOCTOR MEDICINAE (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Steffen Bonitz
geboren am 22. Mai 1976 in Erlabrunn

Gutachter

1. PD Dr. A. Hübler, Jena
2. Prof. Dr. F. Brunkhorst, Jena
3. PD Dr. M. Zemlin, Marburg

Tag der öffentlichen Verteidigung: 7. Juni 2011

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ANS	Atemnotsyndrom
BE	Basenexzess
Blasenspr.	Blasensprung
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
bzw.	beziehungsweise
C	Celsius
CD	Cluster of Differentiation
cm	Zentimeter
CO ₂	Kohlendioxid
CPAP	kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck
CRP	C-reaktives Protein
DIC	disseminierte intravasale Koagulation
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EOS	Early Onset Sepsis
FiO ₂	inspiratorischer Sauerstoffanteil
g	Gramm
GA	Gestationsalter
GBS	Gruppe B - Streptokokken
Gpt/l	Gigapartikel pro Liter
h	Stunden
i.v.	intravenös
I/T-Quotient	Verhältnis von unreifen zu gesamten neutrophilen Granulozyten
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
ITQ	siehe I/T-Quotient
IVH	intraventrikuläre Hämorrhagie
KFZ	kapilläre Füllungszeit
Konz.	Konzentration
Leuko	Leukozytenzahl
LOS	Late Onset Sepsis
MAD	mittlerer arterieller Druck

MAP	mittlerer Atemwegsdruck
mg/l	Milligramm pro Liter
min	Minuten
mütterl.	mütterlich
n	Anzahl
NA-pH	pH-Wert im Nabelarterienblut
NPV	negativer Vorhersagewert
p	Signifikanzniveau p
Pat.nr	Patientennummer
PCR	Polymerase Chain Reaction
PCT	Procalcitonin
PDA	persistierender Ductus arteriosus
PFC	persistierende fetale Zirkulation
pg/ml	Pikogramm pro Milliliter
pH	pH-Wert
PPV	positiver Vorhersagewert
PVL	periventrikuläre Leukomalazie
resp.	respective
ROC-Kurve	Receiver Operating Characteristics - Kurve
r_s	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman
s.	siehe
SD	Standardabweichung
SNAP-PE	Score for Neonatal Acute Physiology - Perinatal Extension
SpO ₂	transkutan gemessene Sauerstoffsättigung
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle
Thrombo	Thrombozytenzahl
TNF- α	Tumornekrosefaktor - α
VLBW	Neugeborenes mit sehr niedrigem Geburtsgewicht
vorz.	vorzeitig
zusätzl.	zusätzlich

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	7
2 Einleitung	9
3 Zielstellung	16
4 Patienten und Methoden	17
4.1 Patienten	17
4.2 Form der Datenerhebung	17
4.3 Charakterisierung des Patientenkollektivs	18
4.4 Diagnose einer Sepsis	21
4.5 Statistische Methoden	22
5 Ergebnisse	24
5.1 Entzündungsparameter bei Neugeborenen mit Sepsis	24
5.1.1 Interleukin-6	24
5.1.2 Weitere Entzündungsparameter	26
5.1.3 Korrelationen des IL-6 mit den anderen Entzündungsparametern	29
5.2 Zeitlicher Verlauf der IL-6-Serumkonzentrationen	30
5.3 Auffälligkeiten der IL-6-Serumkonzentrationen für weitere Morbiditäten	33
5.3.1 Patienten mit Atemnotsyndrom und maschineller Beatmung	33
5.3.2 Patienten mit intrazerebraler Blutung	35
5.3.3 Patienten unterschiedlichen Geschlechts	37
5.3.4 Patienten mit bronchopulmonaler Dysplasie	37
5.3.5 Verstorbene Patienten	39
5.4 Prä- und peripartale Einflussfaktoren	39
5.5 Korrelationen des IL-6 mit klinischen Zustandsparametern	40
6 Diskussion	42
6.1 IL-6-Serumkonzentrationen bei Sepsis	42
6.2 Zeitlicher Verlauf der IL-6-Serumkonzentrationen	44
6.3 IL-6-Serumkonzentrationen bei ANS	45

6.4 IL-6-Serumkonzentrationen bei IVH	46
6.5 IL-6-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit vom Geschlecht	48
6.6 IL-6-Serumkonzentrationen bei BPD	48
6.7 IL-6-Serumkonzentrationen und Mortalität	50
6.8 Prä- und peripartale Einflüsse auf die IL-6-Serumkonzentrationen	50
6.9 IL-6-Serumkonzentrationen und klinische Zustandsparameter	51
7 Schlußfolgerungen	53
8 Literaturverzeichnis	55
9 Anhang	65

1 Zusammenfassung

Bakterielle Infektionen sind bis heute eine der häufigsten Krankheits- und Todesursachen in der Neonatalperiode. Mit der Entwicklung der modernen Neonatologie und den damit verbundenen Überlebenschancen immer kleinerer und unreiferer Frühgeborener hat die neonatale Sepsis als Komplikation während der Hospitalisierungszeit dieser Kinder zusätzlich an Bedeutung gewonnen. Die frühzeitige Diagnosestellung einer solchen Erkrankung wird erschwert durch die unspezifischen klinischen Symptome, die auch im Rahmen von nichtinfektiösen Krankheiten und Adaptationsvorgängen der Perinatalzeit auftreten können, sowie die ungenügende Sensitivität und Spezifität klassischer Entzündungsparameter wie dem C-reaktiven Protein (CRP) oder Veränderungen des Blutbildes in der Frühphase einer Infektion. Auf der Suche nach besser geeigneten Frühmarkern erwiesen sich insbesondere einige inflammatorisch wirksamen Zytokine als vielversprechende Parameter, von denen das Interleukin-6 (IL-6) bisher eines der am besten untersuchten ist. Trotz seines mittlerweile mehrjährigen klinischen Gebrauchs in der Neonatologie existiert bis zum heutigen Tag kein allgemein anerkannter IL-6-Cutoff, die entsprechenden Angaben in der bisherigen Literatur reichen von 18 bis 200 pg/ml. Zur Bedeutung von IL-6-Erhöhrungen im Rahmen von nichtinfektiösen neonatologischen Krankheitsbildern gibt es nur sehr wenige Untersuchungen. Normalwerte für Frühgeborene mit einem Gestationsalter (GA) < 35+0 Schwangerschaftswochen (SSW) sind bisher nicht bekannt.

In der vorliegenden Arbeit wurden die IL-6-Serumkonzentrationen von Risikoneugeborenen in den ersten zehn Lebenstagen und ihre Veränderungen im Rahmen einer Early-Onset-Sepsis (EOS), von weiteren neonatologischen Krankheitsbildern sowie in Abhängigkeit vom Gestationsalter untersucht. Für die Diagnose einer EOS wurde außerdem ein IL-6-Cutoff berechnet. Dafür wurden die Daten von 100 Neugeborenen, die im Jahr 2006 als Patienten der neonatologischen Intensivstation der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Jena behandelt wurden, sowie die Daten der zugehörigen Mütter retrospektiv erhoben und statistisch ausgewertet. Das durchschnittliche Gestationsalter dieser Kinder lag bei 33,4 SSW, für die Auswertung wurden weiterhin die Subgruppen der sehr unreifen ($\leq 29+0$ SSW), unreifen ($29+1$ bis $35+0$ SSW) und reifen Neugeborenen ($\geq 35+1$ SSW) berücksichtigt. Die Diagnose einer EOS wurde

retrospektiv anhand von anamnestischen, klinischen und laborchemischen Kriterien gestellt.

Insgesamt 11 Neugeborene erkrankten an einer EOS. Die IL-6-Serumkonzentrationen dieser Kinder waren zu den Untersuchungszeitpunkten nach Geburt und nach einem Tag signifikant höher als bei den Neugeborenen ohne Sepsis, ab einem Lebensalter von zwei Tagen fand sich kein signifikanter Unterschied mehr. Für einen IL-6-Cutoff von 165 pg/ml ergab sich eine Sensitivität von 81,8%, eine Spezifität von 88,8%, ein positiver Vorhersagewert (PPV) von 47,4% sowie ein negativer Vorhersagewert (NPV) von 97,5%. Die IL-6-Werte zeigten eine hochsignifikante Korrelation mit den einen Tag später gemessenen CRP-Konzentrationen.

Für Neugeborene unterschiedlichen Gestationsalters zeigten sich keine Unterschiede in der maximalen Höhe der IL-6-Produktion. Allerdings konnten protrahiert erhöhte IL-6-Serumkonzentrationen bei den sehr unreifen Neugeborenen in der ersten Lebenswoche festgestellt werden. Während es bei den Patienten mit einem Gestationsalter $> 29+0$ SSW bereits im Lebensalter von einem Tag regelmäßig zu einem signifikanten IL-6-Abfall kam, konnte ein solcher signifikanter Abfall bei den Neugeborenen mit einem Reifealter $\leq 29+0$ SSW zu keinem Untersuchungszeitpunkt innerhalb der ersten zehn Lebenstage beobachtet werden.

Des Weiteren zeigten sich bei Neugeborenen mit Atemnotsyndrom (ANS) ab einem Lebensalter von einem Tag in der gesamten ersten Lebenswoche signifikant erhöhte IL-6-Serumkonzentrationen gegenüber den Kindern ohne ANS. Auch das Auftreten einer intraventrikulären Hämorrhagie (IVH) war in einem Lebensalter von fünf bis sieben Tagen mit einer signifikanten IL-6-Erhöhung assoziiert. Diese Beobachtungen weisen auf eine Aktivierung systemischer Inflammationsprozesse im Rahmen dieser beiden Krankheitsbilder hin, die bei der Interpretation von IL-6-Werten in der ersten Lebenswoche Berücksichtigung finden sollte. Bei Patienten mit späterer bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) waren signifikant niedrigere IL-6-Serumkonzentrationen unmittelbar nach Geburt auffällig, bei keinem dieser Kinder wurde eine EOS diagnostiziert. Bei den innerhalb des Untersuchungszeitraumes verstorbenen Patienten zeigten sich im Vergleich zu den überlebenden Kindern signifikant höhere IL-6-Serumkonzentrationen im Lebensalter von einem Tag, was für eine prognostische Bedeutung persistierend erhöhter IL-6-Konzentrationen sprechen könnte. Ein Einfluss von prä- und peripartalen Faktoren auf die Höhe der neonatalen IL-6-Produktion konnte nicht festgestellt werden.

2 Einleitung

In den letzten zwei Jahrzehnten gab es einen deutlichen Anstieg der Überlebensraten in der Neonatologie, insbesondere derer von sehr unreifen Frühgeborenen, infolge zunehmenden Wissens und Fortschritten der medizinischen Technik und therapeutischen Möglichkeiten wie der Gabe von Surfactant und antenatalen Steroiden sowie differenzierteren Beatmungsstrategien. Die Langzeit-Morbidität der überlebenden Kinder ist jedoch unverändert hoch bzw. sogar weiter angestiegen, sie wird bestimmt durch zerebrale Komplikationen (intraventrikuläre Hämorrhagie, periventrikuläre Leukomalazie (PVL), neurosensorische Defizite), bronchopulmonale Dysplasie, Retinopathia prätermorum und nekrotisierende Enterokolitis (Markestad et al. 2005). Die Mortalität und das Risiko für schwerwiegende Komplikationen steigen mit zunehmender Unreife und abnehmendem Geburtsgewicht deutlich an, wobei für Frühgeborene unreifer als 25 Schwangerschaftswochen die Chance eines Überlebens ohne schwerwiegende Beeinträchtigung mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 10% als relativ gering angesehen wird (Rijken et al. 2003). In Deutschland beträgt der Anteil der Neugeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (VLBW) ca. 1% an der Gesamtgeburtenzahl mit leicht steigender Tendenz und ist damit im Vergleich höher als beispielsweise in den skandinavischen Ländern (Nolte et al. 2000). Der Anteil der späten Frühgeborenen (SSW 33+0 bis 36+6) beläuft sich auf etwa 4% an der Gesamtgeburtenzahl, trägt jedoch ungefähr 10% zur Gesamtmortalität bei (Khashu et al. 2009)

Die Haupttodesursachen sind nach wie vor anhaltendes respiratorisches Versagen, intrazerebrale Blutungen und Sepsis (Sharma et al. 2004), wobei der Anteil der beiden erstgenannten Komplikationen an der Gesamtmorbidität gleichzubleiben scheint, jedoch in jüngerer Zeit ein prozentualer Anstieg der Sepsisfälle auffällig ist (Stoelhorst et al. 2005). Die Neugeborenen-sepsis bleibt also weiterhin eine wesentliche Krankheits- und Todesursache und spielt damit eine wichtige Rolle in der täglichen Arbeit des Neonatologen. Ihre Inzidenz wird in den Industrienationen mit 1 - 10 Fällen pro 1000 Geburten angegeben (Kliegman et al. 2007, Haque et al. 2004), wobei es bei mehr als einem Fünftel aller VLBW zum Auftreten von mindestens einer blutkultur-positiven Sepsis kommt (Ng et al. 2006). Es wird unterschieden zwischen Early-Onset-Sepsis (EOS) und Late-Onset-Sepsis

(LOS), mit einer in der Literatur uneinheitlich definierten trennenden Zeitgrenze zwischen dem Ende des zweiten (Caldas et al. 2008) und dem Ende des siebten Lebensstages (Phares et al. 2008), wobei die meisten Autoren als Grenze den vollendeten dritten Lebenstag verwenden (Laborada et al. 2003). Für VLBW sind derzeit sowohl die Häufigkeiten einer EOS als auch von LOS steigend, mit einer signifikanten inversen Korrelation zwischen der Unreife und dem Risiko einer Sepsis, was auf eine ineffektivere Hautbarriere, ein unreifes Immunsystem sowie den steigenden Bedarf an unterstützender Gerätemedizin zurückzuführen ist (Bizzarro et al. 2008). Das Risiko einer LOS ist für diese sehr unreifen Kinder gegenüber Reifgeborenen etwa 10fach erhöht (Haque et al. 2004). Auch die Mortalität einer Sepsis ist invers mit dem Reifealter korreliert (Berner et al. 1998) und liegt immer noch bei 10 bis 20% (Källman et al. 1999). Für einen prophylaktischen Einsatz von Antibiotika gibt es jedoch sowohl bei VLBW mit liegendem zentralvenösen Katheter (Jardine et al. 2008) als auch bei reifgeborenen Kindern mit Risikofaktoren für eine perinatale Infektion (Ungerer et al. 2004) keine evidenzbasierten Empfehlungen.

Die häufigsten Erreger einer EOS waren in den Industrienationen über viele Jahre Streptokokken der Serogruppe B (GBS), wobei ihre Inzidenz seit der generellen Empfehlung einer prophylaktischen intrapartalen Antibiose für Risikoschwangere aus dem Jahre 1996 um 80% zurückgegangen ist und nun mit ca. 5 Fällen pro 1000 Lebendgeburten gleichauf mit der Inzidenz einer EOS durch *Escherichia coli* liegt (Schrag et Stoll, 2006). Auch für die LOS spielen GBS eine nicht unerhebliche Rolle, wobei deren Auftreten prophylaxeunabhängig konstant geblieben ist (Phares et al. 2008). Einige Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen einer GBS-Besiedlung der Mutter und dem Auftreten von Frühgeburtlichkeit, wobei bisher keine Auswirkungen einer antenatalen Antibiotikagabe auf die Verhinderung einer Frühgeburt nachgewiesen werden konnte (Schuchat 1998). Die vermehrte Durchführung einer intrapartalen Antibiose sowohl bei reifen als auch bei frühgeborenen Kindern hat jedoch auch Bedenken aufkommen lassen: die hervorgerufenen Veränderungen der normalen mütterlichen mikrobiologischen Flora können zur Besiedelung des Kindes mit resistenten und potentiell pathogenen Bakterien führen (Bizzarro et al. 2008). Im Rahmen einer LOS finden sich als häufigste Infektionserreger koagulase-negative Staphylokokken (Verboon-Macielek et al. 2006, Franz et al. 1999).

Die Diagnosestellung einer neonatalen Sepsis wird erschwert durch die meist unspezifischen klinischen Symptome, die ebenso im Rahmen von nichtinfektiösen Erkrankungen und Adaptationsvorgängen der Perinatalzeit auftreten können (Chiesa et al. 2003). Der Krankheitsverlauf kann jedoch fulminant sein mit septischem Schock, disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC) und Exitus letalis innerhalb von wenigen Stunden. Aus diesem Grund ist eine frühestmögliche Diagnosestellung von enormer Bedeutung, um so rasch wie möglich eine notwendige Antibiose beginnen zu können. Andererseits sollen unnötige Antibiotikagaben wegen des Risikos der Entwicklung und Verbreitung resistenter Keime vor allem auf Intensivstationen möglichst vermieden werden (Mehr et Doyle, 2000). Aufgrund der Schwierigkeiten einer allein auf klinischen Kriterien basierenden Diagnosestellung haben paraklinische Parameter hier eine wichtige Bedeutung.

Als Goldstandard für die Diagnose einer Sepsis gilt weiterhin der Nachweis des Erregers mittels Kultur aus einer sterilen Körperflüssigkeit wie Blut, Liquor oder Urin, dabei kann im Falle einer Blutkultur bei Neugeborenen mit einem positiven Ergebnis in 8 bis 73% aller Fälle gerechnet werden (Mishra et al. 2006), bei Liquor- und Urinkulturen in einem deutlich geringeren Prozentsatz (Kurt et al. 2007). Des Weiteren besteht bei jeder Blutentnahme das Risiko einer Keimkontamination und damit falsch-positiven Diagnose, wobei Hammerberg et al. gezeigt haben, dass bei Nachweis des typischen Hautkeims *Staphylokokkus epidermidis* in der Blutkultur nur in 7% der Fälle ein identischer Keim im Hautabstrich der Punktionsstelle nachweisbar war und damit die Möglichkeit einer Kontamination bestand (Hammerberg et al. 1992). Mit mindestens ein bis zwei Tagen Anzüchtungszeit ist die Blutkultur als diagnostischer Frühmarker unbrauchbar.

Die schon länger bekannten und routinemäßig angewendeten Entzündungsparameter aus dem Blutbild (Leukozytenzahl, I/T-Quotient, Thrombozytenzahl) und das CRP haben entweder eine unzuverlässige Sensitivität und Spezifität oder zeigen ein verzögertes Ansprechen in der Frühphase einer Infektion (Laborada et al. 2003, Kite et al. 1988). Mouzinho et al. fanden bei 80% aller VLBW von Müttern mit schwangerschaftsbedingtem Bluthochdruck eine Neutropenie (Mouzinho et al. 1992). Zwei systematische Reviews zeigten eine ausgeprägte Heterogenität der Ergebnisse selbst in Studien von guter methodischer Qualität zu CRP- und Blutbild-Veränderungen im Rahmen einer neonatalen Sepsis und kamen zu dem Schluss, dass der Wert dieser Parameter für den Kliniker sehr

limitiert ist (Fowlie et Schmidt, 1998), wobei das CRP mit einer Sensitivität von 47 bis 92% und einer Spezifität von 42 bis 86% als bisher bester verfügbarer Einzeltest angesehen wurde (Da Silva et al. 1995). Serielle CRP-Messungen können die Sensitivität nochmals erhöhen (Benitz et al. 1998). Der CRP-Anstieg erreicht dabei im Median etwa ein bis zwei Tage nach Infektionsbeginn sein Maximum (Bender et al. 2008, Turner et al. 2004). Ein Konsens über einen CRP-Cutoff für die paraklinische Definition einer Sepsis existiert bislang nicht (Bender et al. 2008).

Auf der Suche nach einem zuverlässigen Frühmarker der neonatalen Sepsis richtete sich das Augenmerk seit Beginn der neunziger Jahre auf verschiedene inflammatorische Zytokine. Zytokine sind Proteine, die ein wichtiges Kommunikationsmittel zwischen humanen Zellen darstellen und von jeder lebenden kernhaltigen Zelle produziert werden, wobei die Art und Quantität der Zytokinproduktion von der jeweiligen Zellart, ihrer Differenzierungsphase und ihres Aktivierungszustandes abhängig ist (Volk et al. 1998). Die in der Neonatologie bis heute am häufigsten untersuchten und verwendeten Frühparameter einer Sepsis sind unter den Zytokinen das chemotaktisch wirksame Interleukin-8 (IL-8), die proinflammatorischen Faktoren Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) sowie außerhalb der Gruppe der Zytokine das Procalcitonin (PCT), ein Plasmaprotein, das bei schweren bakteriellen Infektionen, bei Sepsis und Multiorganversagen in erhöhter Konzentration im Serum auftritt (Meisner 2000, Schramm et al. 1999).

Das IL-6 ist ein aus 184 Aminosäuren bestehendes Protein, welches bereits seit Beginn der achtziger Jahre unter verschiedenen Bezeichnungen bekannt war und dessen DNA erstmals 1986 geklont wurde (Kishimoto 1989). Die IL-6-Produktion erfolgt nach Induktion durch Lipopolysaccharide und andere Bakterienbestandteile vor allem durch Monozyten, Endothelzellen und Fibroblasten (Volk et al. 1998). Es ist beteiligt an der T-Zell-Aktivierung, induziert die Antikörper-Produktion durch B-Zellen und die Differenzierung von zytotoxischen T-Zellen und ist Hauptinduktor der hepatischen Synthese von Akute-Phase-Proteinen wie dem CRP und spielt damit eine zentrale Rolle innerhalb der körpereigenen Abwehrmechanismen (Buck et al. 1994, Kishimoto 1989).

Für die Diagnostik von neonatalen Infektionen ist das IL-6 gegenwärtig wahrscheinlich das am häufigsten verwendete Zytokin (Resch et al. 2003). In einer Reihe von klinischen Untersuchungen konnten signifikant erhöhte IL-6-

Serumkonzentrationen bei Neugeborenen mit nachgewiesener oder vermuteter Sepsis im Vergleich zu nichtinfizierten Neugeborenen festgestellt werden (Malik et al. 2003). Für die Hochrisikogruppe der VLBW konnte entgegen ursprünglicher Vermutungen gezeigt werden, dass sie ebenfalls zu einer ausgeprägten Immunantwort mit Serumkonzentrationen verschiedener Zytokine wie dem IL-6 vergleichbar mit denen von reiferen Kindern und Erwachsenen im Rahmen einer schweren Sepsis fähig sind (Ng et al. 2006). Das IL-6 hat seinen maximale Konzentration zu unmittelbarem Beginn einer Infektion und zeigt regelmäßig bereits wenige Stunden später einen deutlich Abfall (Bender et al. 2008). Mehrere Untersuchungen fanden normalisierte IL-6-Konzentrationen bereits 24 bis 48 Stunden nach Infektionsbeginn (Berner et al. 1998, Buck et al. 1994). Hohe IL-6-Konzentrationen sind positiv korreliert mit der Schwere einer Infektion, einer DIC und dem Auftreten von septischem Schock und Multiorganversagen (Ng et al. 2006), während persistierend erhöhte IL-6-Serumkonzentrationen möglicherweise mit einem schlechten Outcome assoziiert sein können (Bhartiya et al. 2000). Des Weiteren wurden verschiedene genetische Polymorphismen von Zytokinen mit einem erhöhten Risiko für eine neonatalen Sepsis in Verbindung gebracht, wobei für den bisher am besten untersuchten IL-6(-174C)-Polymorphismus in einer Metaanalyse keine erhöhte Evidenz zwischen Trägerschaft und Sepsishäufigkeit in VLBW gefunden werden konnte (Chauhan et McGuire 2008).

Neben Infektionen scheint es jedoch weitere Einflussfaktoren auf die IL-6-Produktion zu geben. In einer Untersuchung an 48 gesunden reifen Neugeborenen ohne Infektion und mit vorangegangenen unauffälligem Schwangerschaftsverlauf fanden Sarandakou et al. signifikant erhöhte IL-6-Serumkonzentrationen am ersten und fünften Lebenstag im Vergleich zu denen an Tag 40 post partum und bei gesunden Erwachsenen (Sarandakou et al. 1998). Außerdem konnte für reife Neugeborene ohne Infektion ein Zusammenhang zwischen der Dauer der Wehentätigkeit und den IL-6-Konzentrationen im Nabelschnurblut aufgezeigt werden (Jokic et al. 2000). Vereinzelte Berichte über erhöhte IL-6-Konzentrationen im Serum finden sich im Zusammenhang mit dem Auftreten eines ANS (Krediet et al. 2006), einer IVH (Heep et al. 2003) und bei beatmeten Neugeborenen mit späterer BPD (Vento et al. 2006). Auch im Rahmen größerer operativer Eingriffe können erhöhte Serumkonzentration des IL-6 auftreten (Madhok et al. 2006). Weitere Faktoren mit möglichem Einfluss auf die IL-6-Produktion sind eine prä- bzw. intrapartale

medikamentöse Therapie der Mutter mit Antibiotika oder Glukokortikoiden (Perenyi et al. 1999), eine peripartale Asphyxie (Xanthou et al. 2002), ein Mekonium-aspirationssyndrom (Okazaki et al. 2008), eine Therapie mit Kortikosteroiden, ein medikamentöser Verschluss eines persistierenden Ductus arteriosus (PDA) sowie Prozeduren wie das Legen von Venenkathetern (Mehr und Doyle 2000). Möglicherweise ist die diagnostische Aussagekraft des IL-6 aufgrund dieser Einflussfaktoren bei einer EOS niedriger als bei einer LOS (Reyes et al. 2003). Bei Neugeborenen ohne Infektion konnte außerdem eine positive Korrelation der IL-6-Serumkonzentrationen mit dem Schweregrad ihrer klinischen Beeinträchtigung nachgewiesen werden, die für das CRP und PCT nicht gefunden wurde (Chiesa et al. 2003).

Für die klinische Anwendung im Rahmen der Diagnosestellung einer neonatalen Sepsis existiert derzeit kein allgemein anerkannter IL-6-Cutoff. In den bisherigen Veröffentlichungen findet man Angaben zwischen 18 pg/ml mit einer Sensitivität von 76% und einer Spezifität von 73% (Laborada et al. 2003) und 200 pg/ml mit einer Sensitivität von 73% und einer Spezifität von 89% (Chiesa et al. 2003). Die aktuellen deutschen Neonatologie-Standardwerke benennen als IL-6-Cutoff 30 pg/ml (Obladen et Maier 2006) und eine unkommentierte Doppelangabe von 50/100 pg/ml (Roos et al. 2008). Die Sensitivität läßt sich in der Frühphase einer Infektion mit einer gleichzeitigen CRP-Bestimmung möglicherweise auf Werte über 90% erhöhen, eine Kombination mit weiteren Entzündungsparametern scheint keinen zusätzlichen Nutzen zu bringen (Verboon-Maciolek et al. 2006, Magudumana et al. 2000, Källmann et al. 1999, Messer et al. 1996). IL-6-Konzentrationen im Nabelschnurblut sind mit noch größerer Vorsicht zu interpretieren (Perenyi et al. 1999). Die maximalen bisher beschriebenen IL-6-Serumkonzentration bei Neugeborenen ohne Infektion reichen bei reifen gesunden, klinisch unauffälligen Kindern bis zu 680 pg/ml (Sarandakou et al. 1998) und bei klinisch symptomatischen Neugeborenen bis über 25000 pg/ml (Bender et al. 2008).

In zwei systematischen Reviews zum Stellenwert von Zytokinen in der Diagnostik einer neonatalen Sepsis wurde dementsprechend eine ausgeprägte Heterogenität der untersuchten Parameter und Cutoff-Werte beschrieben, mit einem daraus resultierenden Ausschluss jeglicher aussagekräftiger Synthese in Form einer Metaanalyse, die von größerem Nutzen für den Kliniker sein könnte. Für das IL-6 wurden dabei Sensitivitäten von 30 bis 100% und Spezifitäten von 36 bis 100%

beschrieben, und beide Reviews bewerten es als einen der vielversprechendsten Parameter, mit einer dem CRP überlegenen Sensitivität in den ersten 24 Stunden nach Infektionsverdacht (Malik et al. 2003, Mehr et Doyle 2000).

Für das IL-8 konnten Franz et al. in mehreren prospektiven kontrollierten Studien, darunter einer Multicenterstudie, signifikant erhöhte Serumkonzentrationen bei Neugeborenen mit Sepsis sowie bei Verwendung einer Kombination aus IL-8 und CRP zur Frühdiagnostik eine deutliche Reduktion unnötiger Antibiotikagaben nachweisen (Franz et al. 2004, Franz et al. 2001). In mehreren Untersuchungen fanden sich zwischen IL-6 und IL-8 keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Sensitivität und Spezifität, wobei die IL-8-Bestimmung von zwei Autoren als schneller und aus weniger Probenmaterial durchführbar beschrieben wurde (Weitkamp et al. 2002, Martin et al. 2001, Franz et al. 1999). Das PCT zeigte sich in Studien zur Früherkennung einer neonatalen Sepsis von ähnlicher Wertigkeit wie das IL-6 (Verboon-Maciolek et al. 2006, Chiesa et al. 2003, Resch et al. 2003), Interpretationsschwierigkeiten in der Neonatologie ergeben sich durch seinen verzögerten Anstieg im Rahmen einer Sepsis mit maximalen Serumkonzentrationen im Median nach etwa 16 Stunden (Bender et al. 2008), seiner physiologischen Erhöhung in den ersten Lebenstagen (Meisner 2000) sowie einem möglichen nichtinfektionsbedingten Anstieg bei Asphyxie, Hypoxie und IVH (van Rossum et al. 2004). Die bisherigen Ergebnisse zur diagnostischen Aussagekraft von TNF- α sind widersprüchlich (Malik et al. 2003), es scheint jedoch kein dem IL-6 gleichwertiger Marker zu sein (Ng 2004).

Mögliche zukünftige Diagnoseverfahren für die Früherkennung einer neonatalen Sepsis sind in der Bestimmung von Zelloberflächenmarkern wie dem CD11b und dem CD64 sowie der Durchführung einer Real-Time-PCR als molekulargenetische Methode zum Nachweis von Bakterien-DNA zu sehen (Ng et Lam 2007, Mishra et al. 2006).

3 Zielstellung

Sowohl in den aktuellen Leitlinien zur Diagnostik einer neonatalen Sepsis als auch in den entsprechenden klinischen Studien gibt es sehr stark differierende Angaben zu einem IL-6-Cutoff-Wert. Eine wesentliche Zielstellung war es deshalb, einen klinisch anwendbaren Cutoff-Wert im Rahmen der Diagnostik einer EOS anhand des untersuchten Patientenkollektives zu etablieren. Dafür musste als erstes die Frage beantwortet werden, ob sich die IL-6-Serumkonzentrationen von Neugeborenen mit Sepsis von denen ohne Infektion unterscheiden. In diesem Zusammenhang war es interessant, das Ausmaß der Korrelation zwischen dem IL-6 und den bereits seit längerer Zeit verwendeten Entzündungsparametern zu überprüfen.

Da inflammatorische Zytokine bei unterschiedlichen entzündlichen Prozessen unabhängig von deren Genese beteiligt sein können, stellte sich außerdem die Frage, ob neben Infektionen weitere Einflussfaktoren auf die Höhe der IL-6-Serumkonzentrationen festgestellt werden können. Auch Reifealter-abhängige Unterschiede der IL-6-Produktion sowohl im Hinblick auf die maximalen Serumkonzentrationen als auch auf ihren zeitlichen Verlauf sollten eruiert werden. Schließlich stellte sich die Frage, ob die gemessenen IL-6-Werte eine prognostische Bedeutung im Hinblick auf das Outcome haben.

4 Patienten und Methoden

4.1 Patienten

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Analyse von Daten, die aus den Krankenakten von insgesamt 100 Patienten der neonatologischen Intensivstation der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin im Jahr 2006 und aus den Krankenakten der jeweils dazugehörigen Mütter aus der Frauenklinik des Klinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena erhoben wurden. Dabei wurden alle Frühgeborenen des gesamten Jahres mit einem Gestationsalter $< 32+0$ SSW sowie alle reiferen Kinder, die in den ersten neun Monaten des Jahres geboren wurden, berücksichtigt. Eine Zustimmung der Ethikkommission zur Durchführung der Arbeit wurde eingeholt (Bearbeitungsnummer 2832-05/10).

Einschlußkriterien waren eine stationäre Aufnahme und ein Infektionsverdacht mit Bestimmung des IL-6 innerhalb des ersten Lebenstages. Ausgeschlossen wurden Kinder, bei denen eine bereits pränatal bekannte Infektionskrankheit vorlag, die aufgrund einer schweren Asphyxie mittels Hypothermie behandelt wurden und die innerhalb der ersten 10 Lebenstage operiert werden mussten.

4.2 Form der Datenerhebung

Für alle Patienten wurden Daten zu Geburt, neonataler Morbidität und maternalen Angaben erhoben, wie sie aus Tabelle 4-1 ersichtlich sind.

Tab. 4-1: erhobene Daten zu Geburt, neonataler Morbidität und Mutter
<i>Geburt:</i> Reifealter, Gewicht, Länge, Kopfumfang, Geburtsmodus, Apgar nach 1, 5 und 10 min, Nabelarterien-pH (NA-pH), Ein- oder Mehrling, Blutkultur, Rachen- und Rektalabstrich
<i>neonatale Morbidität:</i> ANS, IVH, PVL, Beatmungstage, Dauer der Sauerstoff-Zufuhr, BPD, Zeitdauer bis Entlassung, Gewicht, Länge und Kopfumfang zum Entlasszeitpunkt
<i>Mutter:</i> Zeitpunkt des Blasensprunges, Fieber unter der Geburt, Entzündungswerte, Vaginalabstrich, Lungenreife, Tokolyse, Schwangerschaften insgesamt

Für die Zeitpunkte unmittelbar nach Aufnahme (0), nach einem Tag (1), nach zwei Tagen (2), nach fünf bis sieben Tagen (3) sowie nach acht bis zehn Tagen (4) wurden klinische und paraklinische Parameter zur Zustandsbeurteilung des Patienten erhoben (Tabelle 4-2). Es wurden nur Daten für Zeitpunkte erhoben, an denen auch eine Blutentnahme erfolgte.

Tab. 4-2: aktuelle Parameter zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt
<i>Vitalparameter:</i> - Herzfrequenz, Atemfrequenz, Blutdruck systolisch, diastolisch und mittlerer arterieller Druck (MAD), transkutane Sauerstoffsättigung (SpO ₂), Gewicht * - Kolorit, kapilläre Füllungszeit (KFZ), Bradykardien, Dyspnoezeichen, Apnoeigung, Bewußtseinslage, Nahrungsverträglichkeit, Ödeme ** - Körpertemperatur maximal und minimal, Nahrungsmenge, Stuhlgang, Krampfanfälle ***
<i>Beatmung:</i> Form der Beatmung, inspiratorischer Sauerstoffanteil (FiO ₂), mittlerer Atemwegsdruck (MAP) *
<i>Laborparameter:</i> IL-6, CRP, Leukozyten, I/T-Quotient, Thrombozyten, Hämatokrit, pH, Basenexzess (BE), Kohlendioxid (CO ₂), Kreatinin, Natrium, Glukose, Bilirubin, Gesamteiweiß
<i>Medikation:</i> Antibiose, Gesamtvolumen i.v., Dexamethason, Theophyllin, Diuretika, Surfactant, Transfusionen ***
<i>IVH, Röntgen-Thorax***</i>
Zum Zeitpunkt Null wurde der erste in der stationären Patientenkurve dokumentierte Wert erhoben. Zu den nachfolgenden Zeitpunkten wurde wie folgt vorgegangen: * Übernahme eines einzelnen Wertes bzw. ungefähre Mittelung bei mehreren dokumentierten Werten in einem Zeitraum von ± 2 Stunden um die jeweilige Blutentnahme ** Übernahme der Angaben im ärztlichen Verlauf bzw. im Pflegebericht des entsprechenden Schichtdienstes zum Zeitpunkt der Blutentnahme *** Übernahme der in den letzten 24 Stunden vor Blutentnahme dokumentierten Daten

Die Einteilung eines ANS erfolgte anhand der derzeit verwendeten Klassifizierung nach Giedion (Giedion et al. 1973), die einer IVH nach der von Papile (Papile et al. 1978). Die Messungen der verschiedenen Laborparameter erfolgten sämtlich im Zentrallabor des Klinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena, die Indikationsstellung zur Durchführung einer Blutentnahme und die Auswahl der zu bestimmenden Parameter erfolgte durch den diensthabenden Arzt. Die Bestimmung des IL-6 erfolgte mittels ACCESS® Immunoassay der Firma Beckmann Coulter mit einer unteren Nachweisgrenze je nach Vorverdünnung zwischen 8 und 40 pg/ml, Werte unterhalb dieser Grenze wurden für die Auswertung mit 0 pg/ml klassifiziert. Die bakteriologischen Untersuchungen wurden im Institut für Medizinische Mikrobiologie der Universität Jena durchgeführt.

4.3 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Angaben zur Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs sowie die Häufigkeiten, Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima und Maxima von charakteristischen Geburtsparametern finden sich in den folgenden Tabellen 4-3 bis 4-6. Bei den Mehrlingen handelt es sich ausschließlich um Zwillingsskinder.

Tab. 4-3: Geschlechterverteilung

Geschlecht	n	Prozent
weiblich	38	38
männlich	62	62

Tab. 4-4: Maternale Parameter

	ja	nein	Gesamt
vorz. Blasensprung > 18 h	17	83	100
Fieber sub partu	7	82	89
erhöhte Entzündungsparameter	23	38	61
Tokolyse	33	56	89
Lungenreife	45	44	89

Tab. 4-5: Häufigkeiten für charakteristische Geburtsparameter

Geburtsmodus	spontan	Seccio	Forzeps	Gesamt
	28	68	4	100
Mehrlinge	ja	nein		Gesamt
	13	87		100

Tab. 4-6: Verteilung charakteristischer Geburtsparameter

	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum
Gestationsalter in SSW	33,4	4,5	24	41
Geburtsgewicht (g)	1896	938	432	4752
-länge (cm)	41,8	6,7	28	58
-kopfumfang (cm)	29,4	4,2	20	37
5-min-Apgar	7,5	1,7	0	10
NA-pH	7,27	0,10	6,91	7,42

Von 100 Patienten verstarben insgesamt 5 im Verlauf des Klinikaufenthaltes, alle zwischen dem fünften und achten Lebenstag. Das mittlere Reifealter dieser Kinder lag bei 25,4 SSW, das mittlere Geburtsgewicht bei 644 g, bei 4 der Patienten lag ein schweres Atemnotsyndrom vor, 3 davon entwickelten im Verlauf eine Hirnparenchymblutung (IVH 4.°), der fünfte Patient war ein Neugeborenes mit einem Reifealter von 23+4 SSW und letal verlaufendem Syndrom der persistierenden fetalen Zirkulation (PFC-Syndrom).

Von den überlebenden Kindern wurde bei 9 Patienten eine BPD diagnostiziert, bei 2 Patienten eine PVL. In den folgenden Tabellen sind weitere Angaben zur Gesamtmorbidität dargestellt (Tab. 4-7 und 4-8).

Tab. 4-7: Häufigkeiten für ANS und IVH

	gesund	Grad 1	2	3	4
ANS	67	9	5	12	7
IVH	84	8	3	1	4

Tab. 4-8: Daten zur Gesamtmorbidität

	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum
Beatmungstage	3	10	0	65
Sauerstoffzufuhr Tage	9	23	0	150
Tage bis Entlassung	37	36	2	206
Entlassungsgewicht (g)	2670	506	2165	4580
-länge (cm)	47	3	42	58
-kopfumfang (cm)	33	2	30	38

Für die Auswertung wurden die Patienten anhand ihres Gestationsalters in drei Subgruppen eingeteilt, um einen möglichen Einfluß des Gestationsalters erkennen zu können (Tab. 4-9). Gruppe 1 umfasst dabei die Risikogruppe der sehr unreifen Frühgeborenen $\leq 29+0$ SSW, Gruppe 2 frühgeborene Kinder mit einem Reifealter von 29+1 bis 35+0 SSW, die nahezu immer neonatologisch betreut werden müssen. Gruppe 3 umfasst alle reiferen Früh- und Neugeborenen $\geq 35+1$ SSW, die zumeist nur aufgrund klinischer Auffälligkeiten oder zusätzlicher Risikofaktoren einer solchen Betreuung bedürfen.

Tab. 4-9: Verteilung des Gestationsalters

Gestationsalter in SSW	n	Gruppe
24 bis 29	22	1
30 bis 35	43	2
36 bis 41	35	3

4.4 Diagnose einer Sepsis

Jeder Patient wurde nachträglich anhand der für ihn erhobenen Daten als septisch oder nicht septisch klassifiziert. Dabei wurden nur Auffälligkeiten bis zu einem Lebensalter von zwei Tagen (Zeitpunkt 2) entsprechend der Definition des Beginns einer EOS innerhalb der ersten 48 Lebensstunden (Caldas et al. 2008, Panero et al. 1997) berücksichtigt. Es gab keinen anhand einer positiven Blutkultur nachgewiesenen Sepsisfall. Die Diagnose einer Sepsis konnte daher nur retrospektiv anhand von klinischen, anamnestischen und laborchemischen Kriterien gestellt werden, die in Tabelle 4-10 dargestellt sind.

Tab. 4-10: Sepsiskriterien

<i>Anamnestisch</i>	<ul style="list-style-type: none"> - vorzeitiger Blasensprung > 18 h - peripartales Fieber der Mutter - erhöhte mütterliche Entzündungsparameter
<i>Klinisch</i>	<ul style="list-style-type: none"> - nicht anderweitig erklärbare Atemstörung - Tachykardie ≥ 180 /min, KFZ > 2 s - auffällige Bewußtseinslage (z.B. instabil, berührungsempfindlich) - Körpertemperatur $\geq 38^\circ\text{C}$ oder Temperaturschwankung innerhalb eines Tages > 1°C - schlechte Nahrungstoleranz - Ödeme
<i>Laborchemisch</i>	<ul style="list-style-type: none"> - CRP > 20 mg/l oder Anstieg > 10 mg/l - Leukozytenzahl < 5 /nl - I/T-Ratio > 0,20

Für die retrospektive Diagnosestellung einer Sepsis mussten folgende drei Voraussetzungen erfüllt sein:

1. das Vorliegen von mindestens zwei klinischen Kriterien sowie einem weiteren klinischen oder anamnestischen Kriterium

2. das Vorliegen von mindestens einem laborchemischen Kriterium
3. eine antibiotische Therapie von mindestens fünf Tagen

Insgesamt 11 Patienten erfüllten diese Kriterien einer klinischen EOS, davon waren 7 männlich (64%) und 4 weiblich (36%), 4 wurden spontan entbunden, 7 per Sectio caesarea. Bei 6 Patienten der Sepsisgruppe wurde ein ANS diagnostiziert, bei keinem eine BPD, ein Kind entwickelte eine IVH, 2 Kinder verstarben im Verlauf. Tabelle 4-11 veranschaulicht weitere Daten zur Geburt und Morbidität. In keinem dieser Parameter unterscheidet sich die Gruppe der Neugeborenen mit Sepsis signifikant vom Gesamtkollektiv (Mann-Whitney-U-Test, $p > 0,05$).

Tab. 4-11: Daten der Sepsisgruppe zu Geburt und Morbidität

	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum
Gestationsalter in SSW	32	4	24	40
Geburtsgewicht	1615	756	559	3331
5-min-Apgar	7,4	1,9	4	10
NA-pH	7,31	0,05	7,20	7,39
Beatmungstage	3	3	0	8
Sauerstoffzufuhr Tage	4	5	0	17
Tage bis Entlassung	31	19	7	63
Entlassungsgewicht (g)	2537	396	2165	3370

Bei der Unterteilung nach Gestationsalter lassen sich aus der Sepsisgruppe drei Patienten der Gruppe 1, sieben Patienten der Gruppe 2 und ein Patient der Gruppe 3 zuordnen.

4.5 Statistische Methoden

Die erhobenen Daten wurden mit Hilfe von SPSS 17.0 erfasst, ausgewertet und graphisch dargestellt. Als deskriptive Lagemaße werden Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima und Maxima angegeben. Die Korrelationsanalysen wurden mit Hilfe des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman durchgeführt. Zur Verlaufsbeurteilung eines Merkmals innerhalb einer Patientenstichprobe wurde der Wilcoxon-Test verwendet.

Mittels Kolmogorow-Smirnow-Lilliefors-Test konnte zu keinem Untersuchungszeitpunkt eine Normalverteilung der IL-6-Werte festgestellt werden ($p=0,000$). Merkmalsvergleiche zwischen zwei Patientengruppen wurden aus diesem Grund mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, zwischen mehreren Patientengruppen mittels Kruskal-Wallis-Test. Für alle Tests ist die exakte zweiseitige Signifikanz auf Signifikanzniveau p angegeben. Die grafische Dastellung erfolgt mittels Boxplots, Linien- und Balkendiagrammen.

5 Ergebnisse

5.1 Entzündungsparameter bei Neugeborenen mit Sepsis

5.1.1 Interleukin-6

Die IL-6-Serumkonzentrationen zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten für die Patienten der Sepsisgruppe und diejenigen ohne klinische Infektion sind in Abbildung 5-1 und in Tabelle 5-1 dargestellt.

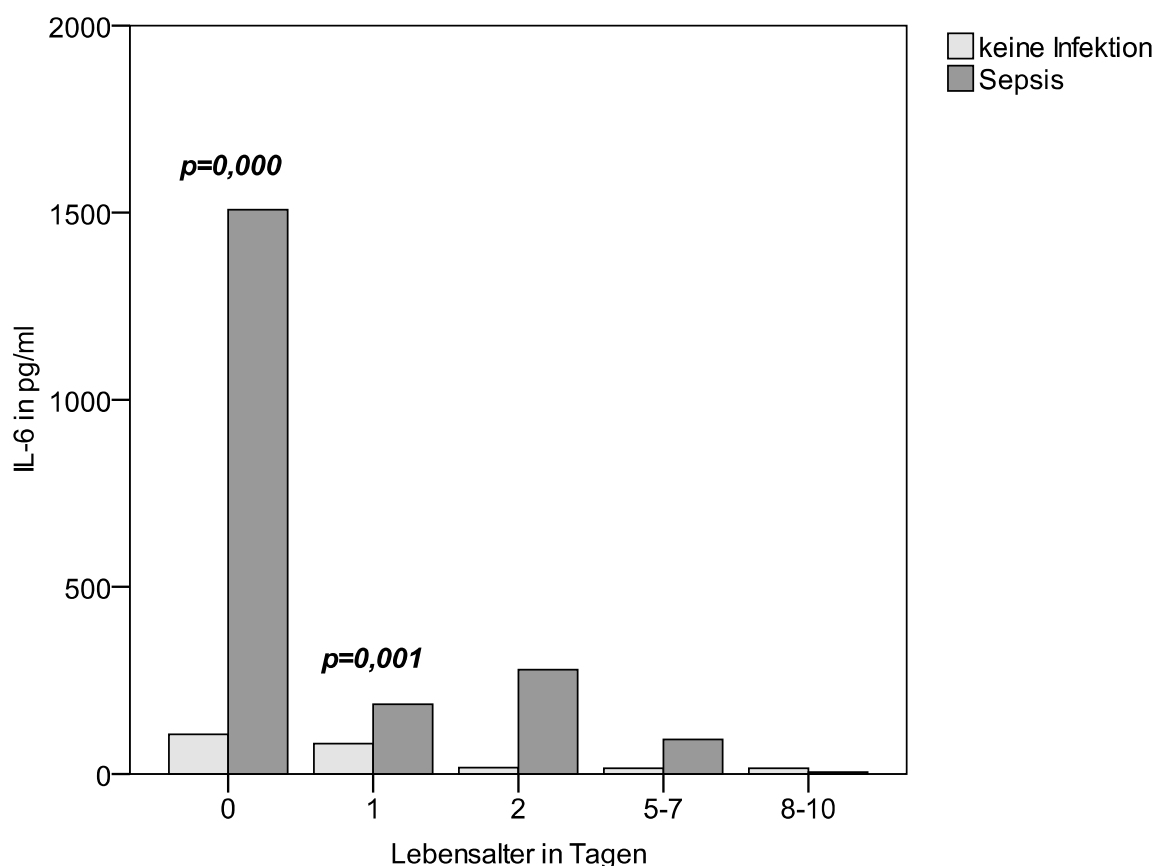


Abb. 5-1: Zeitlicher Verlauf der mittleren IL-6-Serumkonzentrationen für Neugeborene mit bzw. ohne Sepsis und signifikante Unterschiede (Patientenzahlen s. Tab. 5-1)

Tab. 5-1: IL-6-Serumkonzentrationen für Patienten mit bzw. ohne Infektion (Mittelwert ± SD, in pg/ml) und statistischer Unterschied (Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau p)					
Alter in d	0	1	2	5-7	8-10
Sepsisgruppe	1508 (±1809)	186 (± 207)	279 (± 697)	92 (± 209)	5 (± 9)
n	11	8	8	7	4
ohne Infektion	106 (± 306)	81 (± 293)	17 (± 39)	15 (± 33)	15 (± 31)
n	89	60	37	32	17
p	0,000	0,001	0,077	0,90	0,64

Unmittelbar nach Aufnahme und nach einem Tag sind die IL-6-Werte in der Sepsisgruppe höher als in der Gruppe der nichtseptischen Patienten, statistisch besteht ein hochsignifikanter Unterschied ($p=0,000$ resp. $p=0,001$). Ab einem Lebensalter von zwei Tagen unterscheiden sich die IL-6-Konzentrationen nicht mehr signifikant zwischen den beiden Patientengruppen.

Des Weiteren erkennt man in Abbildung 1 einen deutlichen Abfall der IL-6-Konzentrationen bei den septischen Patienten bereits im Lebensalter von einem Tag, der jedoch zu diesem Zeitpunkt noch nicht statistisch signifikant ist (Wilcoxon-Test $p=0,078$). Im Lebensalter von zwei Tagen unterscheiden sich die IL-6-Serumkonzentrationen in dieser Patientengruppe schließlich signifikant vom Ausgangswert zum Zeitpunkt 0 (Wilcoxon-Test $p=0,031$). Tabelle 5-2 gibt einen Überblick über den zeitlichen Verlauf der IL-6-Spiegel für die einzelnen Patienten der Sepsisgruppe.

Tab. 5-2: IL-6-Serumkonz. für alle 11 Patienten mit Sepsis nach Gestationsalter (in pg/ml)							
GA-Gruppe	Pat.nr	SSW	Alter (d): 0	1	2	5-7	8-10
1	7	24	0	526	0	0	(verstorben)
	65	29	2000	488	2000	562	18
	73	26	2000	-	21	82	(verstorben)
2	5	32	182	93	25	-	0
	16	34	594	-	18	-	-
	25	32	2000	36	17	0	-
	70	32	448	-	-	0	-
	76	35	362	202	149	-	-
	80	33	3000	76	0	-	-
	218	35	0	0	-	0	0
3	89	40	6000	67	-	0	0

Bei Betrachtung der initialen IL-6-Konzentrationen fällt auf, dass diese in der Sepsisgruppe bei zwei Patienten unter der Nachweisgrenze liegen und für die 9 weiteren Patienten einen Wert von mindestens 182 pg/ml haben. Bei der Berechnung des optimalen Cutoffs ergibt sich für eine IL-6-Serumkonzentration von 165 pg/ml eine Sensitivität von 81,8% und eine Spezifität von 88,8%. Die Abbildung 5-2 zeigt die Receiver Operating Characteristic (ROC) - Kurve für das initiale IL-6, die dieser Berechnung zugrunde liegt.

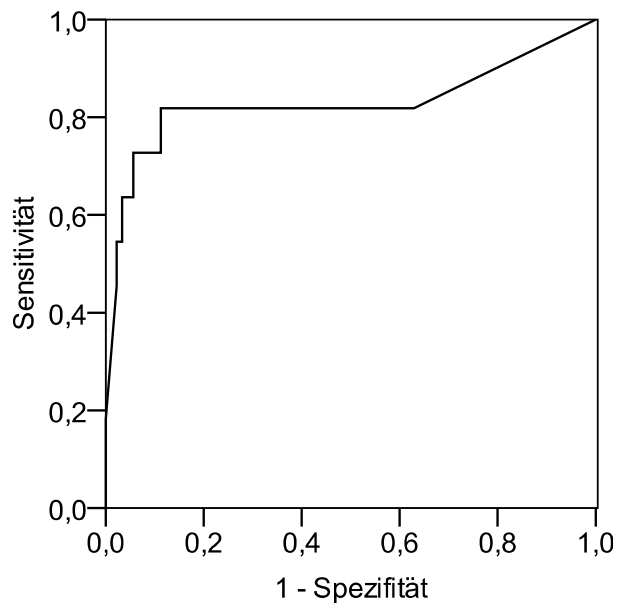


Abb. 5-2: ROC-Kurve für das IL-6 zum Zeitpunkt 0 (n=100)

Insgesamt haben 10 Patienten ohne klinische Sepsis zum Aufnahmezeitpunkt ein IL-6 über dem Cutoff-Wert, bei zwei dieser Patienten lag eine Serumkonzentration von 2000 pg/ml vor. Für das gesamte Patientenkollektiv ergibt sich somit ein PPV von 47,4% und ein NPV von 97,5%.

5.1.2 Weitere Entzündungsparameter

In den folgenden Abbildungen 5-3 bis 5-6 sind die Mittelwerte von CRP, Leukozyten-Gesamtzahl und Thrombozytenzahl sowie des I/T-Quotienten zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten dargestellt. Für den Fall eines signifikanten Unterschiedes der Mittelwerte zwischen den Patientengruppen mit bzw. ohne Sepsis im Mann-Whitney-U-Test ist außerdem das Signifikanzniveau p angegeben. Die Zahlenwerte sowie die jeweiligen Entzündungsparameter für die einzelnen Patienten mit klinischer Sepsis finden sich in tabellarischer Form im Anhang (Tabellen 9-1 bis 9-5).

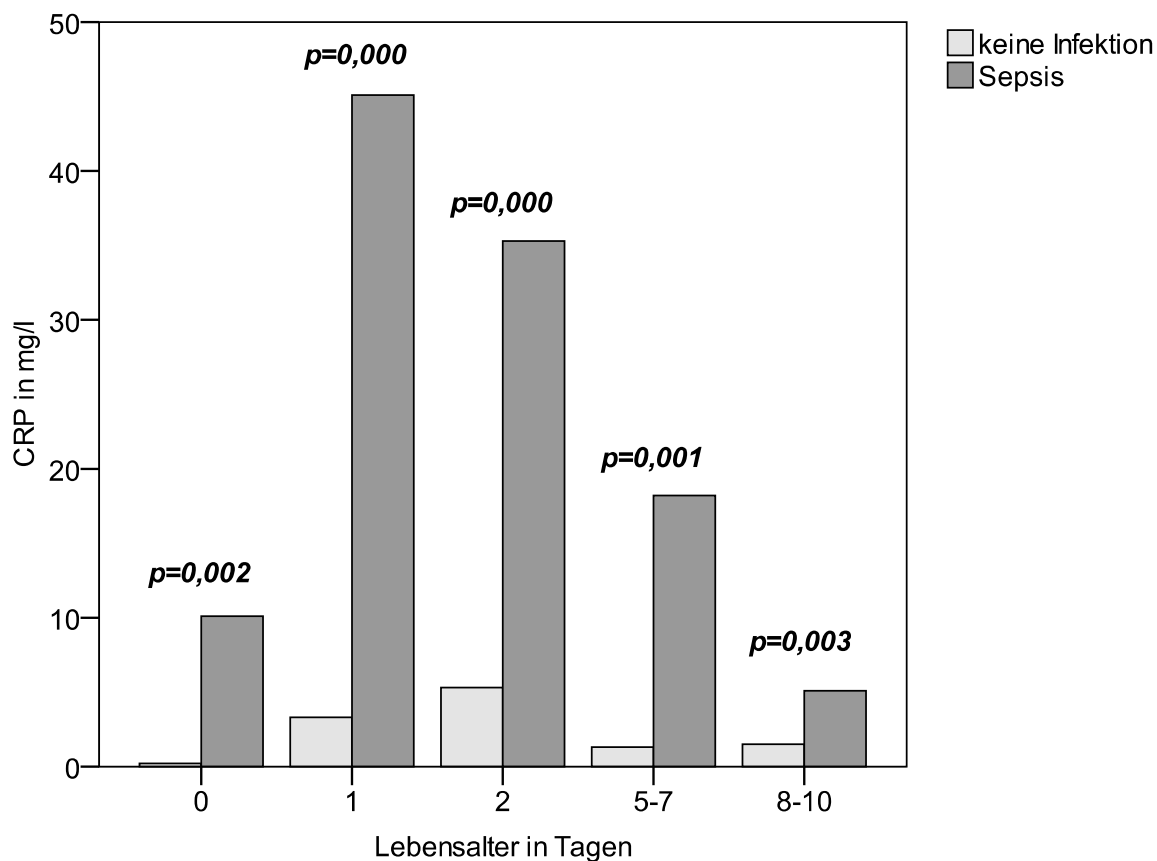


Abb. 5-3: Zeitlicher Verlauf der mittleren CRP-Serumkonzentrationen für Neugeborene mit bzw. ohne Sepsis sowie signifikante Unterschiede (Patientenzahlen s. Tab. 9-1)

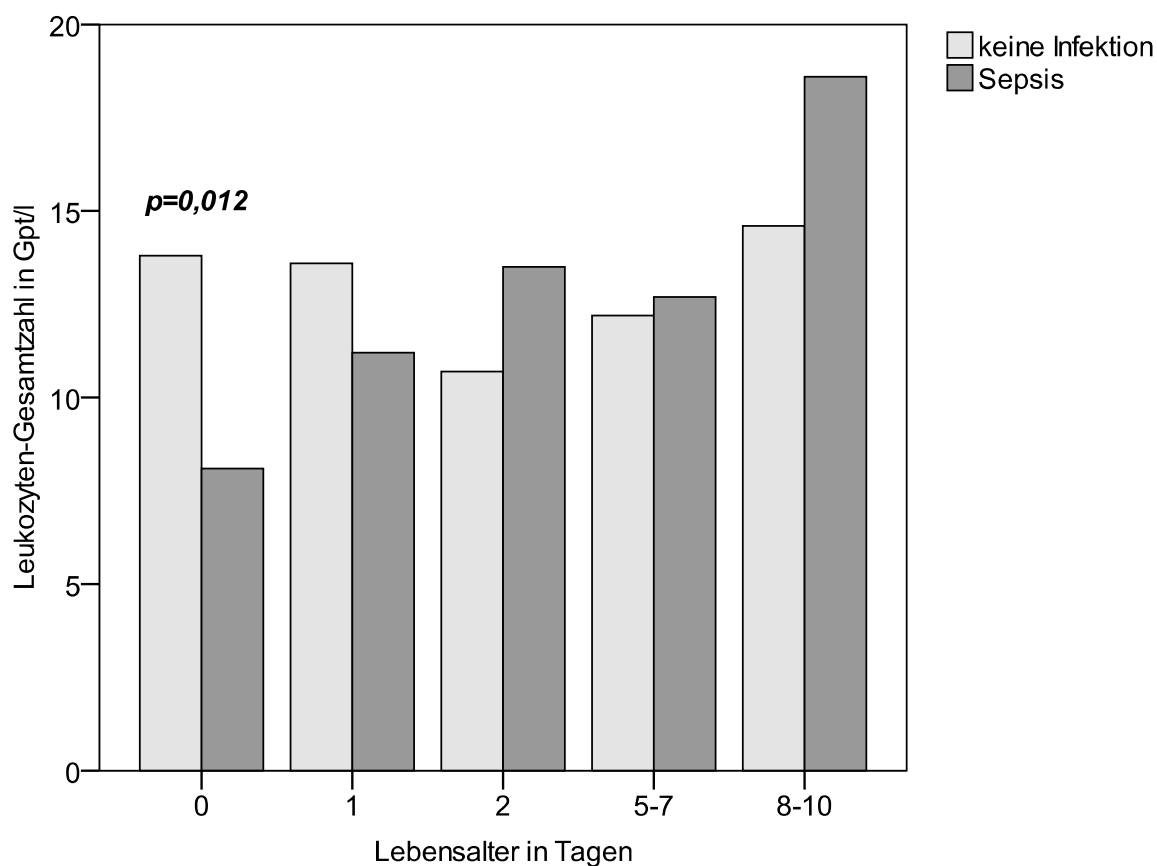


Abb. 5-4: zeitlicher Verlauf der mittleren Leukozytenzahlen für Neugeborene mit bzw. ohne Sepsis sowie signifikante Unterschiede (Patientenzahlen s. Tab. 9-2)

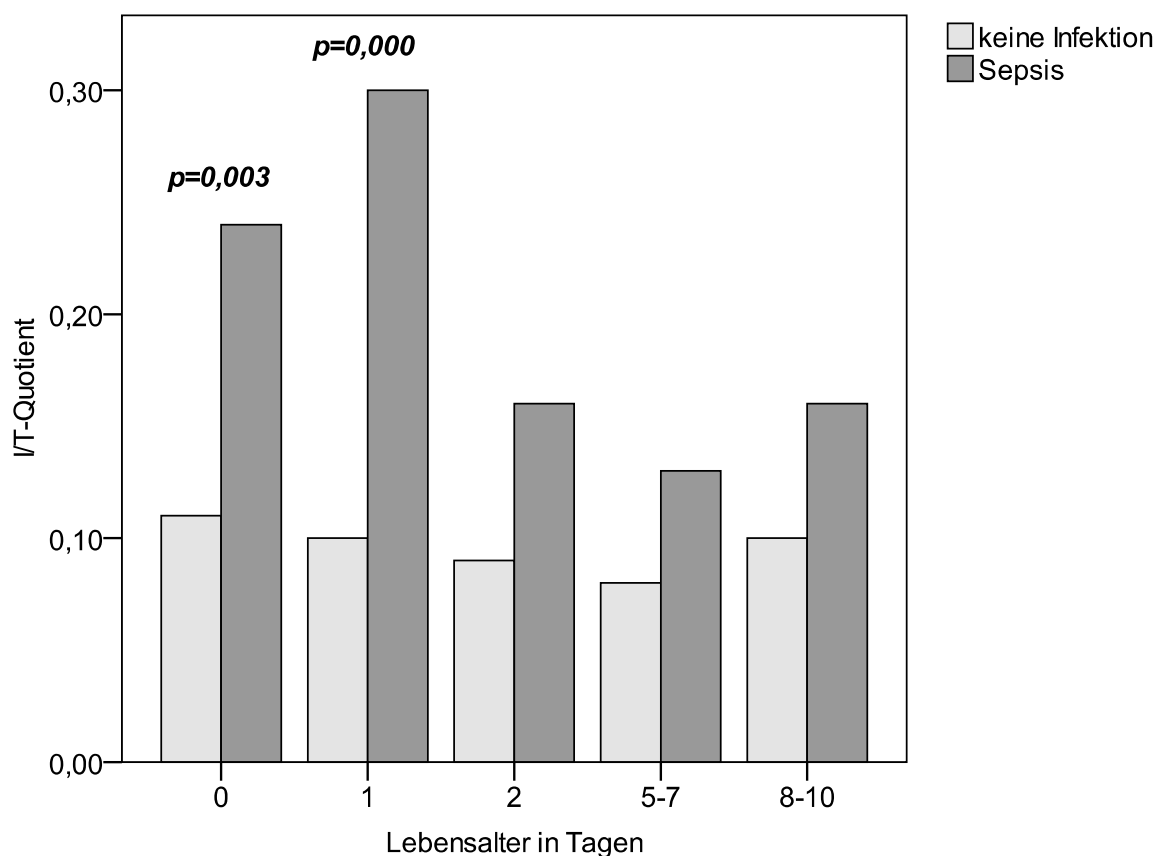


Abb. 5-5: zeitlicher Verlauf der mittleren I/T-Quotienten für Neugeborene mit bzw. ohne Sepsis sowie signifikante Unterschiede (Patientenzahlen s. Tab. 9-3)

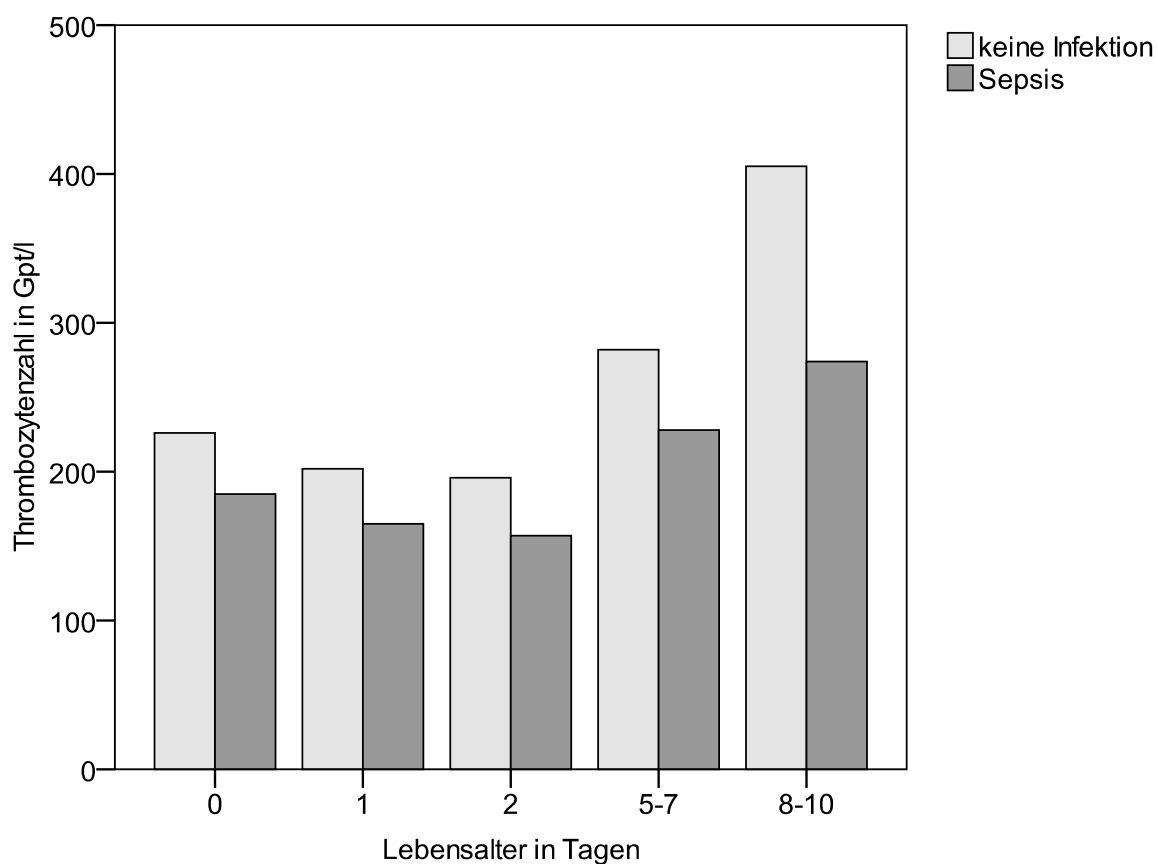


Abb. 5-6: zeitlicher Verlauf der mittleren Thrombozytenzahlen für Neugeborene mit bzw. ohne Sepsis, keine signifikanten Unterschiede (Patientenzahlen s. Tab. 9-4)

Für das CRP findet sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen mit bzw. ohne Sepsis zu allen untersuchten Zeitpunkten (Abb. 5-3), für die Leukozytenzahl (Abb. 5-4) und den I/T-Quotienten (Abb. 5-5) nur innerhalb des ersten Lebenstages. Diese Auffälligkeiten sind teilweise erklärbar durch die Einbeziehung dieser Parameter in die retrospektiv durchgeführte Diagnosestellung einer klinischen Sepsis. Für die Thrombozytenzahl ergibt sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanten Unterschied zwischen Neugeborenen mit bzw. ohne Sepsis (Abb. 5-6).

5.1.3 Korrelationen des IL-6 mit den anderen Entzündungsparametern

Die Tabelle 5-3 veranschaulicht die Korrelationen der IL-6-Serumkonzentrationen mit den weiteren Entzündungsparametern innerhalb der ersten zwei Lebenstage. Zu den späteren Zeitpunkten ergeben sich bis auf eine negative Korrelation des IL-6 mit den Thrombozyten im Lebensalter von 5 bis 7 Tagen ($r_s = -0,38$, $p = 0,022$, $n = 39$) keine weiteren signifikanten Auffälligkeiten.

Tab. 5-3: Korrelationen zwischen IL-6 und weiteren Entzündungsparametern in den ersten zwei Lebenstagen (Rangkorrelationskoeffizient r_s nach Spearman, zweiseitige Signifikanz p , Patientenzahl n)

	IL-6 0			IL-6 1			IL-6 2		
	r_s	p	n	r_s	p	n	r_s	p	n
CRP 0	0,13	0,21	98	0,25	0,043	66	0,023	0,88	45
Leuko 0	-0,18	0,078	100	-0,27	0,026	68	-0,46	0,002	45
ITQ 0	0,14	0,17	99	-0,013	0,92	68	0,039	0,80	44
Thrombo 0	-0,03	0,78	100	-0,28	0,021	68	-0,023	0,88	45
CRP 1	0,32	0,003	83	0,23	0,064	68	0,12	0,44	42
Leuko 1	0,14	0,23	79	-0,11	0,40	63	-0,22	0,16	41
ITQ 1	0,17	0,13	78	0,29	0,020	64	0,21	0,20	40
Thrombo 1	0,11	0,30	83	-0,28	0,022	67	0,010	0,95	43
CRP 2	0,31	0,025	54	0,46	0,003	39	0,34	0,026	42
Leuko 2	0,19	0,16	56	0,058	0,72	41	-0,22	0,17	41
ITQ 2	-0,073	0,60	54	0,27	0,085	41	0,20	0,21	40
Thrombo 2	0,12	0,36	58	-0,19	0,22	43	0,041	0,79	43

5.2 Zeitlicher Verlauf der IL-6-Serumkonzentrationen

Bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektives wurden die höchsten IL-6-Serumkonzentrationen unmittelbar nach Geburt und stationärer Aufnahme zum Zeitpunkt 0 gemessen. Bereits nach einem Lebenstag kam es zu einem statistisch signifikanten Abfall der IL-6-Konzentrationen (Wilcoxon-Test, Signifikanzniveau $p=0,002$), die auch im weiteren Verlauf bis zu einem Lebensalter von 8 bis 10 Tagen stetig rückläufig waren (Tabelle 5-4 und die Abbildung 5-7).

Tab. 5-4: IL-6-Serumkonz. (pg/ml) im zeitlichen Verlauf für das gesamte Patientenkollektiv

Alter (d)	n	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum
0	100	261	780	0	6000
1	68	93	285	0	2000
2	45	64	298	0	2000
5-7	39	28	93	0	562
8-10	21	13	28	0	119

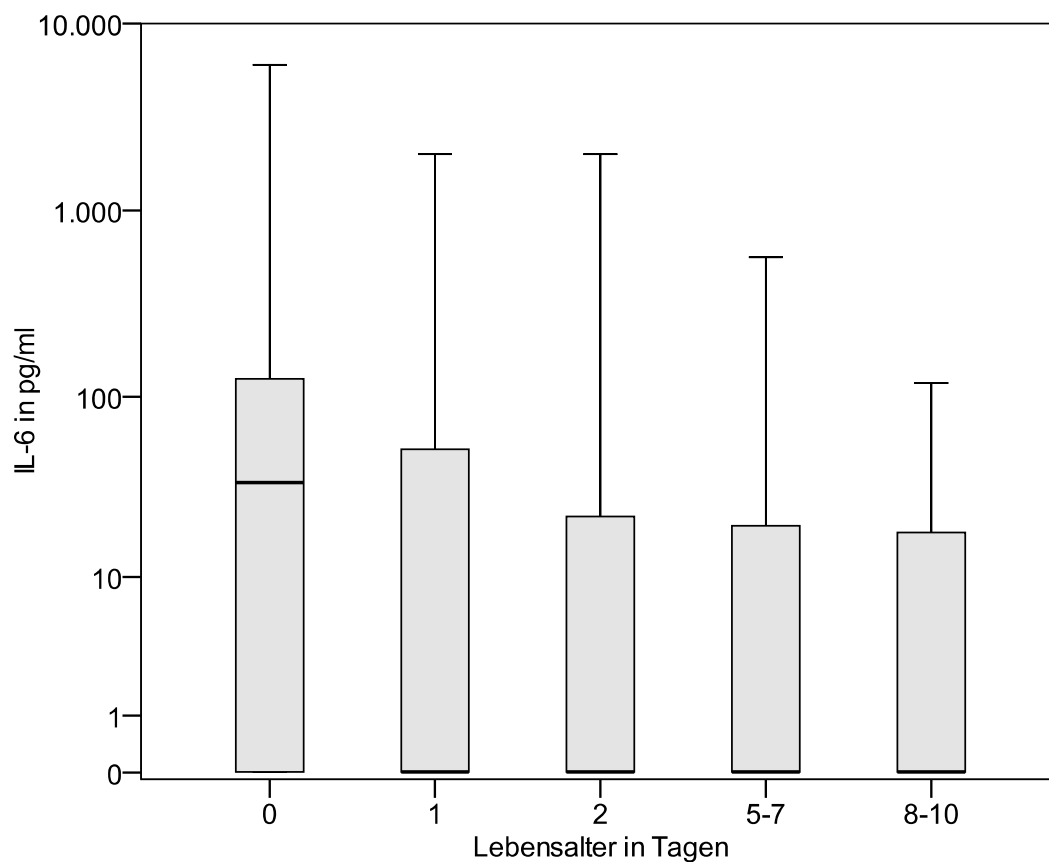


Abb. 5-7: IL-6-Verlauf in Boxplots für das gesamte Patientenkollektiv (Patientenzahlen siehe Tab. 5-8)

Betrachtet man den zeitlichen IL-6-Verlauf getrennt für die Subgruppen der sehr unreifen, unreifen und reifen Kinder, so fällt auf, dass dieser bei den sehr unreifen Frühgeborenen im Gegensatz zu den beiden anderen Gruppen von der oben beschriebenen Form abweicht, sein durchschnittliches Maximum erst nach einem Tag erreicht und einen langsameren Abfall zeigt (Tabelle 5-5, Abbildungen 5-8 und 5-9).

Tab. 5-5: IL-6-Serumkonz. im zeitlichen Verlauf für die reifealterabhängigen Subgruppen (Mittelwert \pm SD, in pg/ml)

SSW-Gruppe	Alter (d): 0	1	2	5-7	8-10
1	234 (\pm 582)	265 (\pm 517)	133 (\pm 468)	61 (\pm 141)	18 (\pm 37)
n	22	18	18	16	10
2	265 (\pm 607)	36 (\pm 62)	24 (\pm 43)	9 (\pm 21)	9 (\pm 18)
n	43	29	17	16	10
3	272 (\pm 1052)	24 (\pm 49)	7 (\pm 14)	0	0
n	35	21	10	7	1

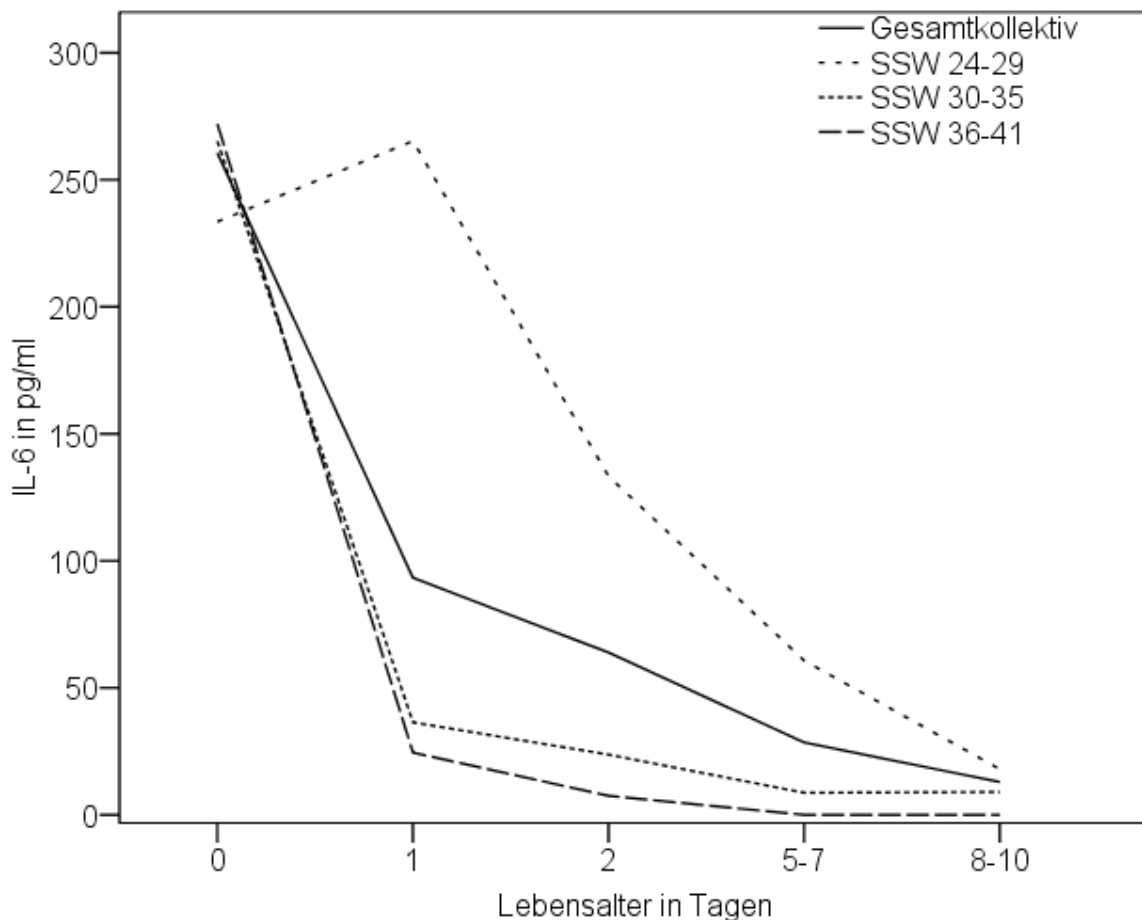


Abb. 5-8: IL-6-Mittelwerte im zeitlichen Verlauf für Subgruppen nach Reifealter und für Gesamtkollektiv (Patientenzahlen s. Tab. 5-9)

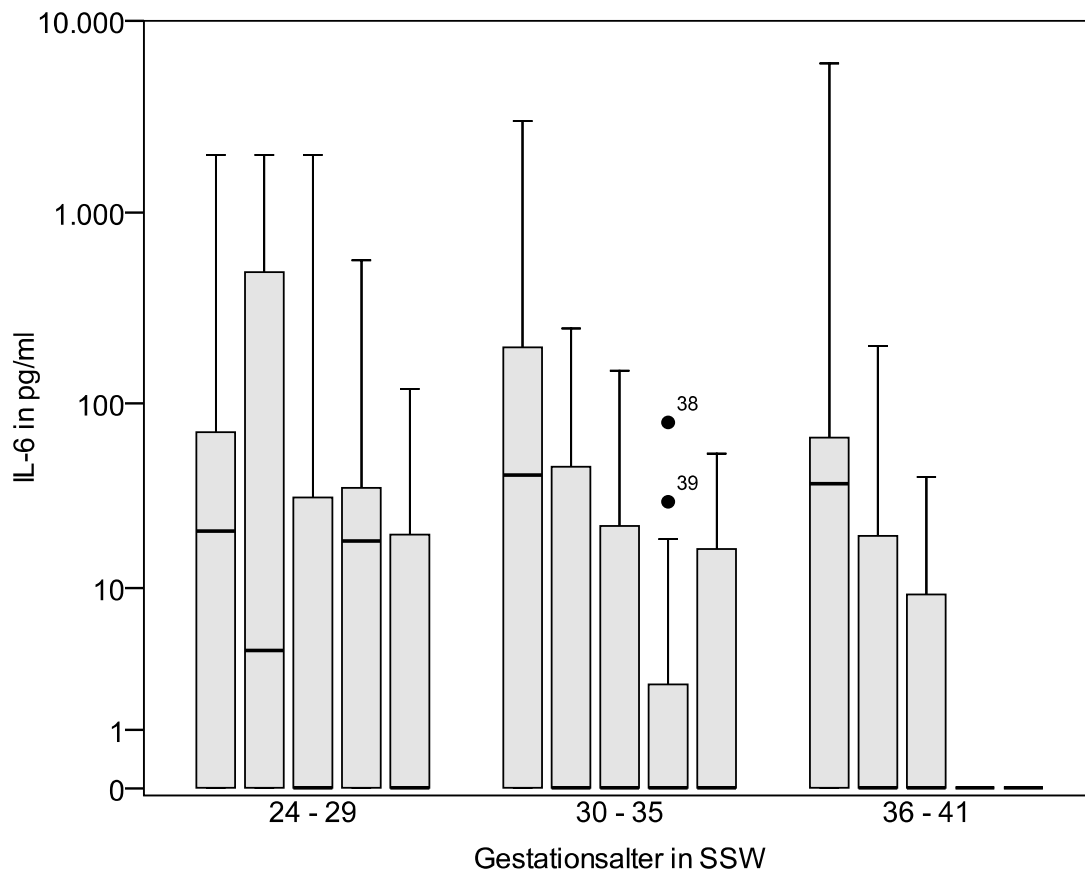


Abb. 5-9: IL-6-Verlauf in Boxplots in chronologischer Reihenfolge der Untersuchungszeitpunkte für die nach Reifealter aufgeteilten Subgruppen (Patientenzahlen s. Tab. 5-9)

Entsprechend findet man bei den Patientengruppen 2 und 3 bereits einen Tag nach Entbindung signifikant niedrigere IL-6-Serumkonzentrationen (Wilcoxon-Test $p=0,002$ bzw. $p=0,016$). Für die sehr unreifen Frühgeborenen der Gruppe 1 unterscheiden sich die IL-6-Konzentrationen weder nach einem Tag ($p=0,63$) noch für einen der untersuchten Folgezeitpunkte statistisch signifikant vom Ausgangswert ($p=0,58$, $p=0,52$ und $p=0,38$, resp.). Auch nach Ausschluß aller Patienten mit klinischer Sepsis bleibt ein signifikanter IL-6-Abfall im Verlauf des ersten Lebenstages in den Gruppen 2 und 3 ($p=0,012$ bzw. $p=0,027$) im Gegensatz zu Gruppe 1 ($p=0,57$) nachweisbar, wobei für diese Patientengruppe erneut auch für die nachfolgenden Untersuchungszeitpunkte keine signifikante Veränderung der IL-6-Werte im Vergleich zum Ausgangswert nachgewiesen werden kann ($p=0,92$, $p=0,82$ und $p=0,69$, resp.).

In der Höhe der IL-6-Immunantwort findet sich für den Zeitpunkt 0, an dem die höchsten Konzentrationen gemessen wurden, im Kruskal-Wallis-Test kein Unterschied zwischen den drei Patientengruppen ($p=0,33$). Auch bei Berücksichtigung ausschließlich aller Patienten mit Sepsis ist kein Unterschied feststellbar ($p=0,30$).

5.3 Auffälligkeiten der IL-6-Serumkonzentrationen für weitere Morbiditäten

5.3.1 Patienten mit Atemnotsyndrom und maschineller Beatmung

Insgesamt erkrankten 33 Patienten an einem ANS, wobei 19 von 22 Patienten (86%) mit einem GA bis 29+0 SSW, 13 von 43 Patienten (30%) von 29+1 bis 35+0 SSW sowie ein reiferer Patient betroffen waren. Davon waren 6 Kinder nicht maschinell beatmungspflichtig, weitere 6 konnten bereits nach einem Tag extubiert und 11 Kinder mussten länger als 5 Tage beatmet werden. Für die Analyse wurden die unterschiedlichen Schweregrade eines ANS außer Acht gelassen. Neugeborene, die an einem ANS erkrankten, hatten im Lebensalter von einem, zwei und fünf bis sieben Tagen signifikant höhere IL-6-Serumkonzentrationen als Kinder ohne ANS (Tab. 9-6 im Anhang). Betrachtet man diese Auffälligkeiten nur für Patienten ohne klinische Sepsis, um eine Verfälschung durch infektionsbedingte IL-6-Erhöhen auszuschließen, erhält man ein nahezu identisches Ergebnis, wobei für den Unterschied im Alter von einem Tag das Signifikanzniveau knapp verfehlt wird (Abb. 5-10 sowie Tab. 9-7 im Anhang).

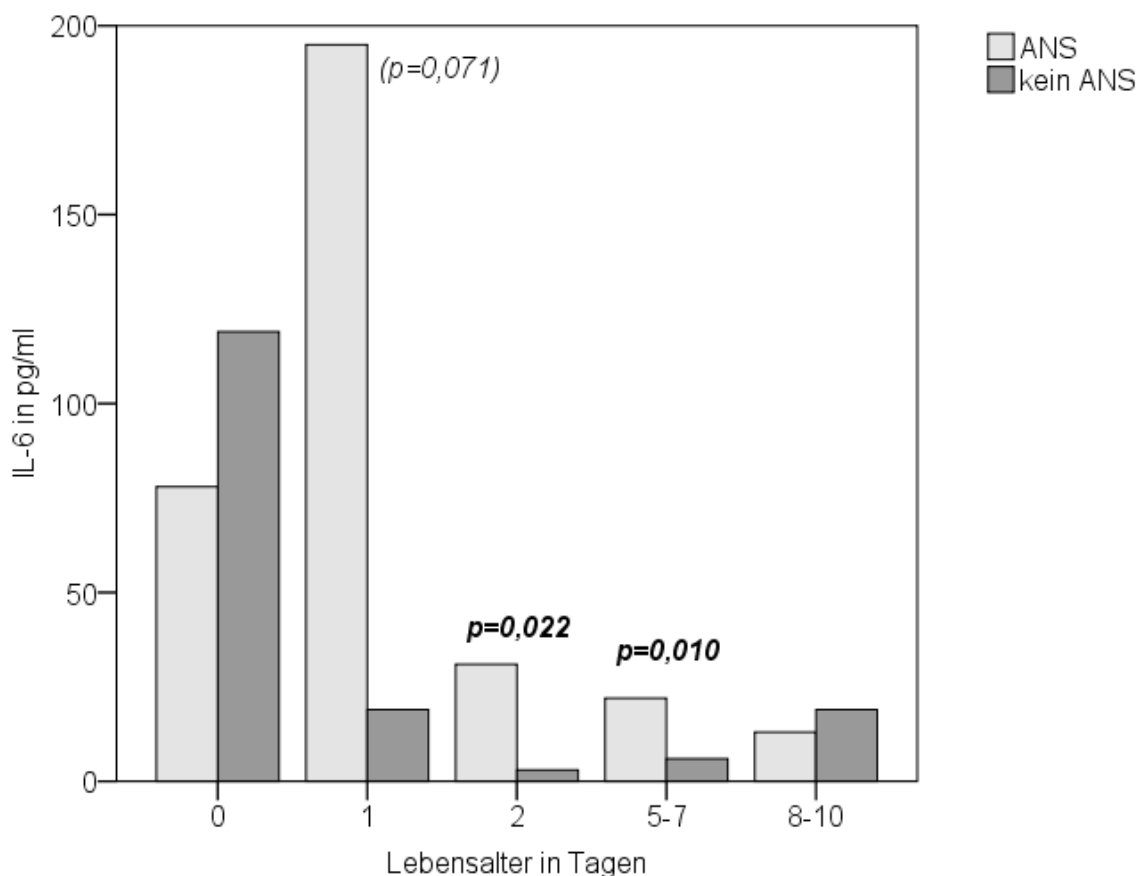


Abb. 5-10: Zeitlicher Verlauf der mittleren IL-6-Serumkonzentrationen für Neugeborene ohne Sepsis mit bzw. ohne ANS sowie signifikante Unterschiede (Patientenzahlen s. Tab. 9-7)

Auch zwischen der Anzahl der Beatmungstage und den IL-6-Serumkonzentrationen gibt es zu einigen Zeitpunkten signifikante Korrelationen (Tab. 5-6). Führt man diese Untersuchung wiederum nur für die Gruppe der Neugeborenen ohne Infektion durch, findet sich eine signifikante Korrelation nur noch für ein Lebensalter von zwei Tagen. Für die Korrelationen zwischen den IL-6-Konzentrationen und der Gesamtzahl an Tagen mit zusätzlicher Sauerstoffgabe ergibt sich ein gleichartiges Bild. Vergleicht man die IL-6-Konzentrationen aller Neugeborenen ohne Sepsis für die einzelnen Untersuchungszeitpunkte zwischen den Patienten ohne bzw. mit Atemhilfe (maschinell oder CPAP), so findet man erneut hochsignifikant höhere IL-6-Werte im Lebensalter von zwei Tagen bei den Patienten mit Atemunterstützung zu diesem Zeitpunkt (Abb. 5-11 sowie Tab. 9-8 und 9-9 im Anhang).

Tab. 5-6: Korrelationen der IL-6-Serumkonzentrationen mit Beatmungsdauer und Zeitdauer der Sauerstoffgabe (Rangkorrelationskoeffizient r_s nach Spearman, zweiseitige Signifikanz p , Patientenzahl n)

Gesamtkollektiv:		IL-6 0	IL-6 1	IL-6 2	IL-6 5	IL-6 8
Beatmungstage	r_s	0,007	0,29	0,45	0,34	0,086
	p	0,94	0,016	0,002	0,037	0,71
Tage mit zusätzl. Sauerstoffgabe	r_s	0,062	0,24	0,39	0,38	0,24
	p	0,54	0,045	0,008	0,016	0,31
	n	100	68	45	39	21
Patienten ohne Sepsis:		IL-6 0	IL-6 1	IL-6 2	IL-6 5	IL-6 8
Beatmungstage	r_s	-0,071	0,17	0,51	0,33	0,056
	p	0,51	0,20	0,001	0,067	0,83
Tage mit zusätzl. Sauerstoffgabe	r_s	0,040	0,17	0,44	0,33	0,18
	p	0,71	0,20	0,007	0,067	0,49
	n	89	60	37	32	17

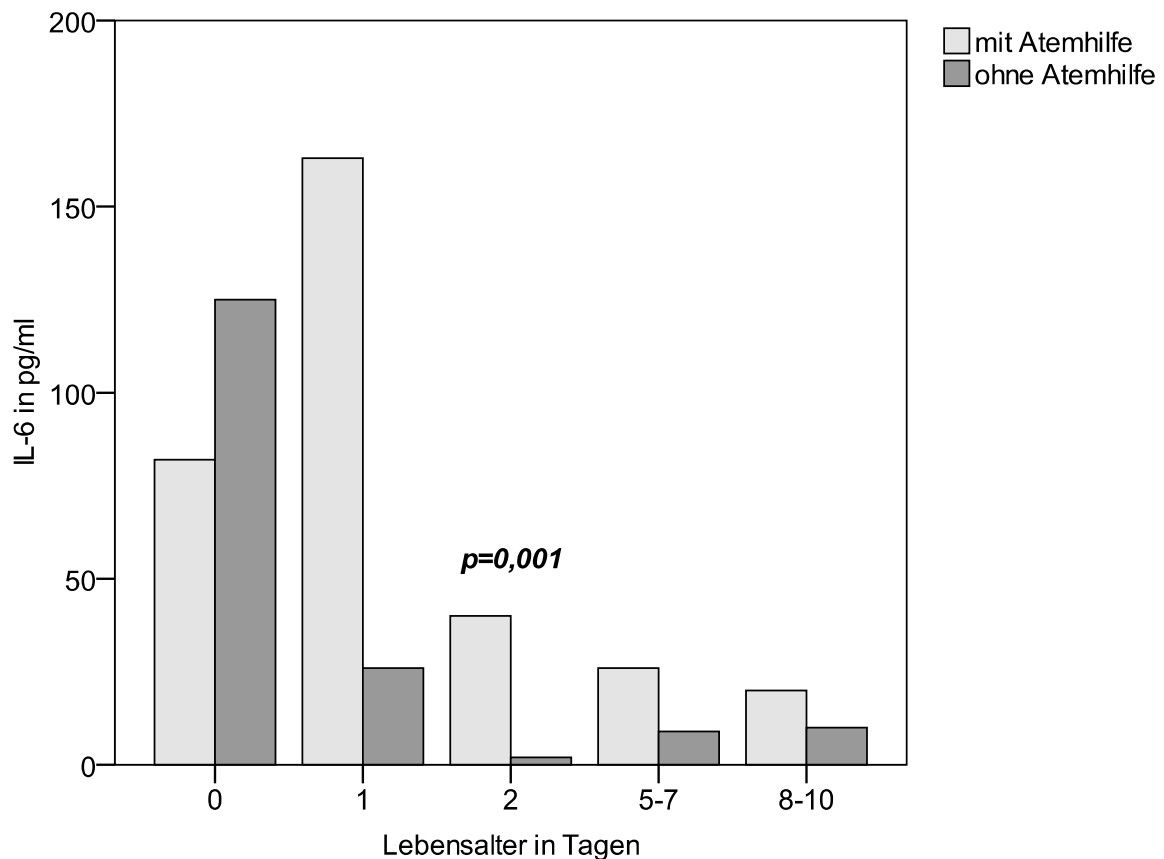


Abb. 5-11: Zeitlicher Verlauf der mittleren IL-6-Serumkonzentrationen für Neugeborene ohne Sepsis mit bzw. ohne Atemhilfe (maschinelle Beatmung oder CPAP) sowie signifikante Unterschiede (Patientenzahlen s. Tab. 9-9)

5.3.2 Patienten mit intraventrikulärer Blutung

Bei insgesamt 16 Kindern wurde eine IVH diagnostiziert, bei 5 dieser Kinder handelte es sich dabei um eine schwere Blutung mit Ventrikelerweiterung bzw. eine Hirnparenchymlutung entsprechend der Schweregrade 3 und 4 der Klassifikation nach Papile (Papile et al. 1978). Das GA dieser Patienten reichte von 24+0 bis 31+0 SSW. Alle Blutungen traten innerhalb der ersten Lebenswoche auf. Für den Vergleich der IL-6-Serumkonzentrationen zwischen Neugeborenen mit und ohne IVH wurden nur die Patientengruppen 1 und 2 berücksichtigt, da das Risiko des Auftretens dieser Erkrankung für reifere Neugeborene mit einem Gestationsalter > 35+0 SSW extrem gering ist. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5-11 sowie in Abbildung 5-12 dargestellt. Man erkennt höhere IL-6-Serumkonzentrationen bei den Kindern mit IVH unmittelbar nach Geburt sowie im Alter von einem und fünf bis sieben Tagen, wobei dieser Unterschied nur für das Lebensalter von fünf bis sieben Tagen Signifikanzniveau erreicht. Bei Berücksichtigung ausschließlich der Patienten mit schwerer IVH ergibt

sich für diesen Zeitpunkt ein hochsignifikanter Unterschied. Da eine EOS einen Risikofaktor für die Entwicklung einer IVH darstellt (Obladen et Maier, 2006), wurden Neugeborene mit Sepsis in der Untersuchung mit berücksichtigt.

Tab. 5-11: IL-6-Serumkonz. für Neugeborene $\leq 35+0$ SSW mit bzw. ohne IVH (Mittelwert \pm SD, in pg/ml) und statistischer Unterschied (Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau p)					
Alter (d)	0	1	2	5-7	8-10
keine IVH	255 (\pm 620)	75 (\pm 154)	97 (\pm 398)	31 (\pm 122)	12 (\pm 32)
n	50	36	25	21	14
IVH	254 (\pm 513)	286 (\pm 635)	37 (\pm 62)	41 (\pm 52)	16 (\pm 21)
n	15	11	10	11	6
p	0,51	0,59	0,55	0,018	0,27
schwere IVH	481 (\pm 860)	320 (\pm 554)	71 (\pm 88)	82 (\pm 62)	10 (\pm 14)
(Grad 3/4) n	5	3	4	4	2
p	0,51	0,97	0,16	0,001	0,73

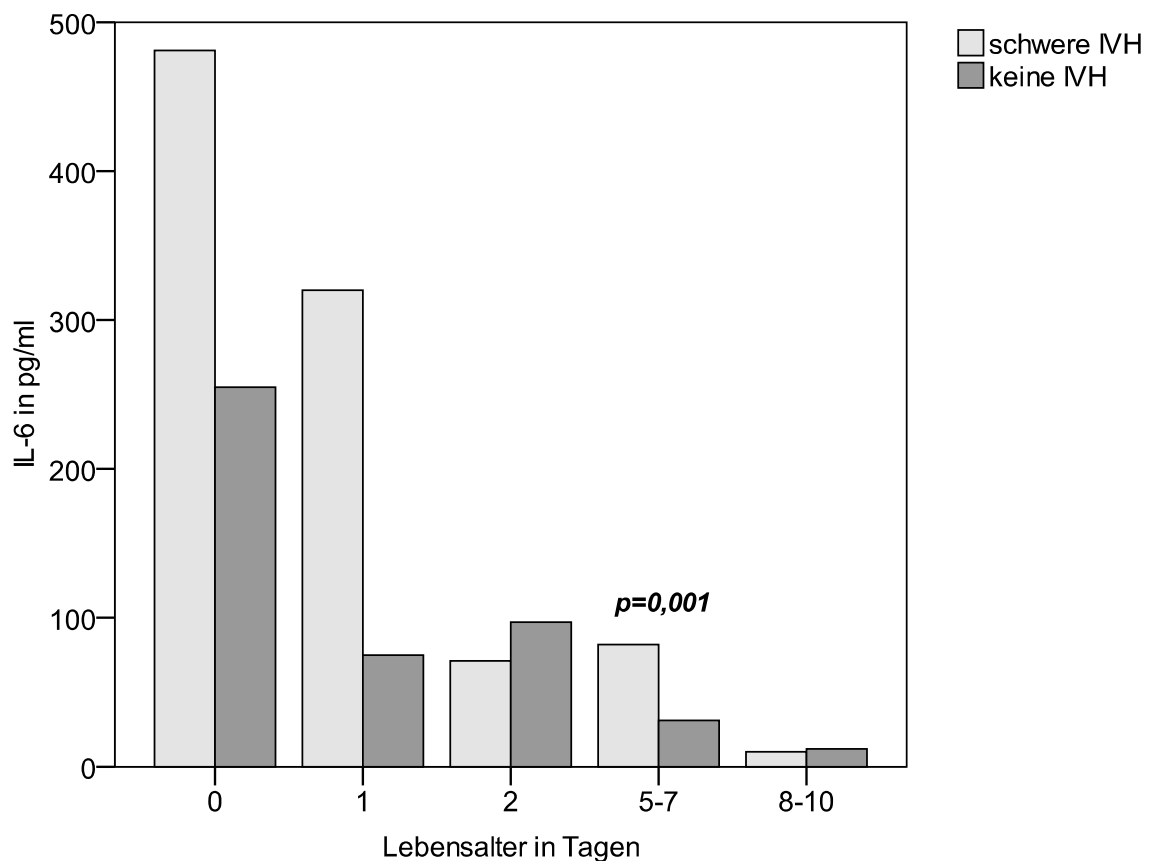


Abb. 5-12: Zeitlicher Verlauf der mittleren IL-6-Serumkonzentrationen für Neugeborene $\leq 35+0$ SSW mit schwerer IVH und ohne IVH sowie signifikante Unterschiede (Patientenzahlen siehe Tab. 5-11)

5.3.3 Patienten unterschiedlichen Geschlechts

Betrachtet man das gesamte Patientenkollektiv, so sind keine signifikanten Unterschiede in der Höhe der IL-6-Produktion zwischen weiblichen und männlichen Patienten festzustellen. Dies gilt auch innerhalb aller nach Gestationsalter klassifizierten Subgruppen, allerdings ist für die Subgruppe 3 mit einem Gestationsalter $> 35+0$ SSW nach Ausschluß des einzigen Sepsisfalles (einem Mädchen) eine Tendenz zu höheren IL-6-Serumkonzentrationen unmittelbar nach Geburt bei den weiblichen Neugeborenen auffällig (Tab. 5-8).

Tab. 5-8: IL-6-Serumkonzentrationen für weibliche und männliche Patienten $> 35+0$ SSW ohne Sepsis (Mittelwert \pm SD, in pg/ml) und statistischer Unterschied (Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau p)

Geschlecht	Alter (d): 0	1	2	5-7
weiblich	237 (\pm 562)	5 (\pm 14)	0	0
n	12	7	3	1
männlich	31 (\pm 37)	32 (\pm 59)	11 (\pm 16)	0
n	22	13	7	5
p	0,069	0,22	0,48	1,00

5.3.4 Patienten mit bronchopulmonaler Dysplasie

Für den Vergleich der IL-6-Serumkonzentrationen zwischen Neugeborenen mit und ohne BPD wurden erneut nur die Patientengruppen 1 und 2 berücksichtigt, da das Risiko des Auftretens dieser Erkrankung ebenfalls für reifere Neugeborene mit einem Gestationsalter $> 35+0$ SSW vernachlässigbar gering ist. Zu den ersten 4 Untersuchungszeitpunkten zeigten sich dabei niedrigere IL-6-Werte in der BPD-Gruppe (Abb. 5-13). Dieser Unterschied ist statistisch nur für den Zeitpunkt unmittelbar nach Geburt signifikant. Allerdings wurde bei keinem der Patienten mit BPD eine EOS diagnostiziert, was niedrigere IL-6-Konzentrationen zu den ersten zwei Untersuchungszeitpunkten erwarten lässt. Nach Ausschluß aller Kinder mit Sepsis findet man zu diesen zwei Zeitpunkten weiterhin höhere IL-6-Konzentrationen für das Patientenkollektiv ohne BPD, ohne dass dieser Unterschied Signifikanzniveau erreicht (Tab. 5-9). Betrachtet man den zeitlichen IL-6-Verlauf für die einzelnen Patientenkollektive, ergibt sich für die Patienten mit BPD bis zum zehnten Tag keine signifikante Veränderung zum Initialspiegel nach Geburt, während für diejenigen ohne

BPD ein signifikanter IL-6-Abfall bereits nach einem Tag festzustellen ist (Wilcoxon-Test $p=0,001$), auch nach Ausschluß aller Patienten mit Sepsis ($p=0,008$).

Tab. 5-9: IL-6-Serumkonzentrationen für Patienten $\leq 35 + 0$ SSW mit bzw. ohne BPD (Mittelwert \pm SD, in pg/ml) und statistischer Unterschied (Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau p) sowie Veränderung gegenüber Zeitpunkt 0 für BPD-Gruppe (Wilcoxon-Test, Signifikanzniveau p)

Alter (d)	0	1	2	5-7	8-10
BPD	14 (± 18)	28 (± 33)	25 (± 28)	19 (± 17)	23 (± 43)
n	9	6	9	8	7
Wilcoxon p	-	0,63	0,31	0,81	1,00
keine BPD	293 (± 632)	138 (± 297)	99 (± 333)	40 (± 105)	8 (± 15)
n	56	41	26	24	13
p	0,034	0,97	0,40	0,18	0,38
keine BPD & keine Sepsis	127 (± 310)	125 (± 383)	19 (± 51)	18 (± 43)	9 (± 18)
n	46	34	18	18	10
p	0,073	0,64	0,15	0,12	0,42

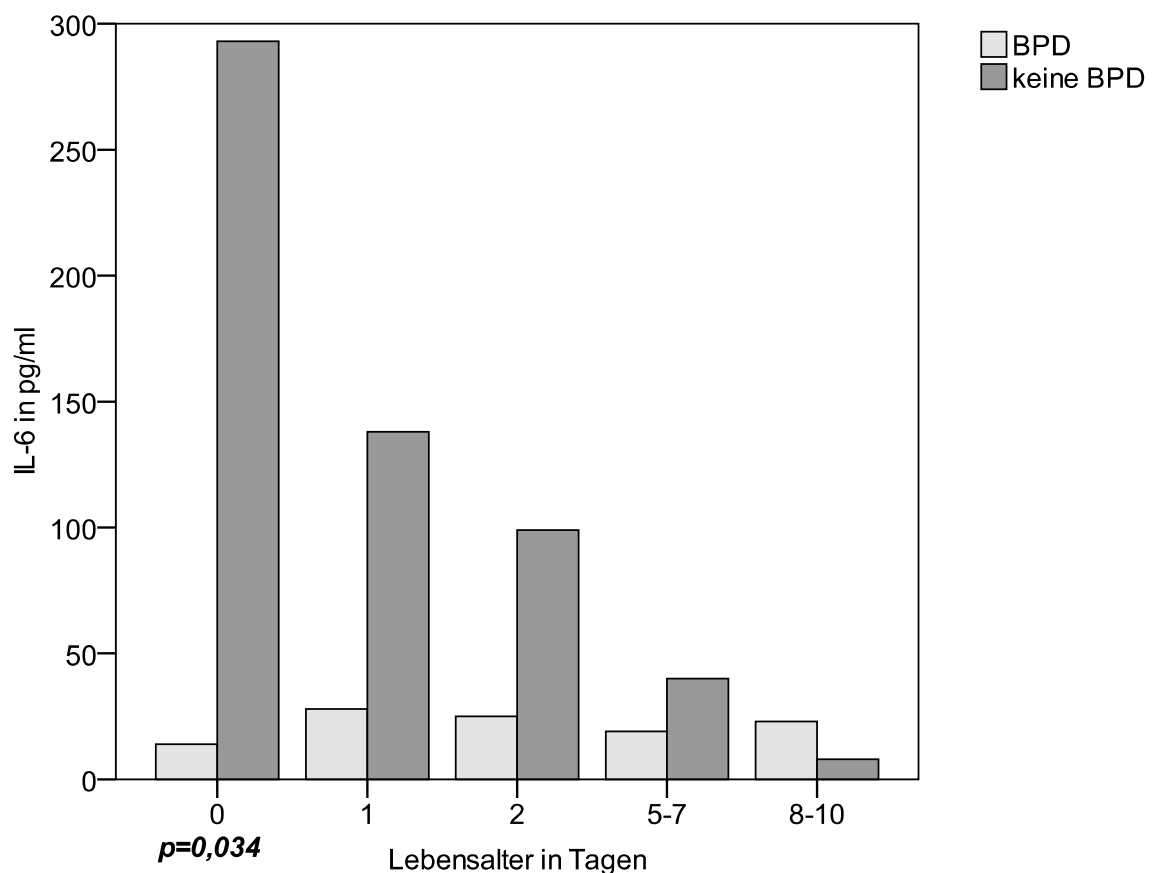


Abb. 5-13: Zeitlicher Verlauf der mittleren IL-6-Serumkonzentrationen für Neugeborene $\leq 35+0$ SSW mit bzw. ohne BPD sowie signifikante Unterschiede (Patientenzahlen s. Tab. 5-13)

5.3.5 Verstorbene Patienten

Wie aus Tabelle 5-10 ersichtlich, ist das IL-6 zu den meisten Untersuchungs-Zeitpunkten für später verstorbene Patienten höher als bei überlebenden Neugeborenen. Für ein Lebensalter von einem Tag ist dieser Unterschied statistisch signifikant. Alle im Verlauf verstorbenen Kinder waren unreifer als 29+0 SSW, wobei in dieser Patientengruppe wie oben beschrieben im Gegensatz zu den reiferen Kindern kein signifikanter Abfall der IL-6-Werte nach einem Tag festgestellt werden konnte. Betrachtet man ausschließlich die Patientengruppe 1, sind zwar weiterhin höhere IL-6-Serumkonzentrationen zu den meisten Untersuchungs-Zeitpunkten bei den verstorbenen Kinder auffällig, diese Unterschiede sind jedoch nicht mehr statistisch relevant.

Tab. 5-10: IL-6-Serumkonzentrationen für überlebende und verstorbene Patienten (Mittelwert \pm SD, in pg/ml) und statistischer Unterschied (Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau p)

Alter (d)	0	1	2	5-7	8-10
verstorben	468 (\pm 869)	523 (\pm 396)	55 (\pm 95)	67 (\pm 77)	-
n	5	4	4	4	-
überlebend	250 (\pm 778)	66 (\pm 257)	65 (\pm 311)	24 (\pm 95)	12 (\pm 28)
gesamt	95	64	41	35	21
p	0,81	0,037	0,63	0,092	-
überlebend	165 (\pm 483)	192 (\pm 536)	156 (\pm 531)	59 (\pm 159)	18 (\pm 37)
Gr. 1	17	14	14	12	10
p	1,00	0,13	0,80	0,45	-

5.4 Prä- und peripartale Einflussfaktoren

Für die präpartalen Faktoren Lungenreifeinduktion, Tokolyse, Zeitpunkt des Blasensprungs vor Geburt, Entzündungswerte der Mutter und Ergebnis des Vaginalabstrichs sowie für die peripartalen Faktoren mütterliches Fieber, Geburtsmodus, Apgarwert nach 1, 5 und 10 Minuten und Nabelarterien-pH-Wert konnte keine wesentliche Korrelation mit den IL-6-Serumkonzentrationen der ersten zwei Lebensstage oder eine signifikante Veränderung des IL-6 für eine bestimmte Patientenpopulation festgestellt werden (Tabellen 5-11 und 5-12). Es zeigte sich einzig eine statistisch signifikante negative Korrelation des IL-6 im Lebensalter von zwei Tagen mit dem Zeitpunkt des Blasensprungs.

Tab. 5-11: Statistischer Unterschied der mittleren IL-6-Serumkonzentrationen der ersten zwei Lebenstage mit mütterlichen prä- und peripartalen Faktoren (Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau p)

	IL-6 0	IL-6 1	IL-6 2
Lungenreife (ja/nein)	0,36	0,064	0,38
Tokolyse (ja/nein)	0,42	0,93	0,92
mütterl. Entzünd.werte (normal/erhöht)	0,95	0,19	0,28
mütterl. Fieber (ja/nein)	0,39	0,66	0,90
Geburtsmodus (spontan/Sectio)	0,38	0,32	0,27

Tab. 5-12: Korrelationen der IL-6-Serumkonzentrationen der ersten zwei Lebenstage mit peripartalen Parametern (Rangkorrelationskoeffizient r_s nach Spearman, zweiseitige Signifikanz p, Patientenzahl n)

		Blasenspr.	Apgar 1	5	10	NA-pH
IL-6 0	r_s	0,003	0,044	0,057	0,065	0,023
	p	0,98	0,67	0,57	0,52	0,83
	n	87	99	100	100	89
IL-6 1	r_s	0,057	-0,022	-0,092	-0,12	0,053
	p	0,67	0,86	0,46	0,33	0,69
	n	60	67	68	68	61
IL-6 2	r_s	-0,46	-0,12	-0,047	0,031	0,028
	p	0,003	0,45	0,76	0,84	0,87
	n	38	45	45	45	37

5.5 Korrelationen des IL-6 mit klinischen Zustandsparametern

Betrachtet man die klinischen Parameter, die zur Beurteilung des Allgemeinzustandes und der Schwere der Erkrankung eines Neugeborenen verwendet werden können, so findet man einige statistisch signifikante Korrelationen mit den zeitgleich bestimmten IL-6-Serumkonzentrationen. Tabelle 5-13 gibt einen Überblick über die wesentlichen Korrelationen mit Zustandsparametern der Herz-Kreislaufsituation sowie der pulmonalen Situation. In der nachfolgenden Tabelle 5-14 werden diese Korrelationen erneut für die ersten zwei Lebenstage nach Ausschluß aller Neugeborenen mit klinischer Sepsis dargestellt.

Tab. 5-13: Korrelationen der IL-6-Serumkonzentrationen mit zeitgleichen klinischen Zustandsparametern (Rangkorrelationskoeffizient r_s nach Spearman, zweiseitige Signifikanz p , Patientenzahl n)

		SpO ₂	MAD	FiO ₂	MAP	pH
IL-6 0	r_s	-0,29	-0,019	0,14	0,15	-0,081
	p	0,004	0,86	0,16	0,14	0,43
	n	100	97	100	100	97
IL-6 1	r_s	-0,27	-0,38	0,34	0,34	-0,23
	p	0,026	0,002	0,004	0,004	0,065
	n	68	64	68	68	67
IL-6 2	r_s	-0,33	-0,29	0,43	0,46	-0,42
	p	0,026	0,065	0,003	0,001	0,005
	n	45	41	45	45	43
IL-6 5	r_s	-0,30	0,00	0,41	0,31	-0,34
	p	0,062	1,00	0,009	0,055	0,047
	n	39	28	39	39	34
IL-6 8	r_s	-0,20	0,12	0,11	0,16	-0,46
	p	0,38	0,63	0,64	0,50	0,047
	n	21	18	21	21	19

Tab. 5-14: Korrelationen der IL-6-Serumkonzentrationen mit zeitgleichen klinischen Zustandsparametern nach Ausschluß der Patienten mit klinischer Sepsis (Rangkorrelationskoeffizient r_s nach Spearman, zweiseitige Signifikanz p , Patientenzahl n)

		SpO ₂	MAD	FiO ₂	MAP	pH
IL-6 0	r_s	-0,24	-0,049	0,086	0,30	-0,15
	p	0,023	0,65	0,42	0,78	0,18
	n	89	86	89	89	86
IL-6 1	r_s	-0,24	-0,34	0,21	0,21	-0,18
	p	0,071	0,010	0,10	0,11	0,19
	n	60	56	60	60	59
IL-6 2	r_s	-0,49	-0,28	0,51	0,51	-0,40
	p	0,002	0,11	0,001	0,001	0,019
	n	37	34	37	37	35

6 Diskussion

6.1 IL-6-Serumkonzentrationen bei Sepsis

Für Neugeborene mit klinischer Early-Onset-Sepsis konnte gezeigt werden, dass die IL-6-Serumkonzentrationen im Frühstadium der Erkrankung zu den Zeitpunkten unmittelbar nach Geburt und im Lebensalter von einem Tag signifikant höher sind als bei Neugeborenen ohne Sepsis. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Erkenntnissen aus den gegenwärtig verfügbaren klinischen Studien (Khassawneh et al. 2007, Malik et al. 2003, Groll et al. 1992). Der aus den vorliegenden Daten berechnete IL-6-Cutoff-Wert von 165 pg/ml mit einer Sensitivität von 81,8% und einer Spezifität von 88,8% liegt im oberen Bereich der bisher in der wissenschaftlichen Literatur veröffentlichten Angaben, in denen Konzentrationen von 18 pg/ml (Laborada et al. 2003) bis 200 pg/ml (Chiesa et al. 2003) angegeben werden.

Ein idealer Frühmarker einer Sepsis sollte eine Sensitivität nahe 100% besitzen, um möglichst keinen Patienten mit diesem potentiell letalen Krankheitsbild zu übersehen, sowie gleichzeitig eine gute Spezifität, um unnötige Antibiotikagaben wegen des Risikos der Resistenzentwicklung gerade auf Intensivstationen zu vermeiden. Die ermittelte Sensitivität von 81,8% für das untersuchte Patientenkollektiv bedeutet, dass 2 von 11 Neugeborenen mit Sepsis übersehen worden wären. Auch eine Kombination von IL-6 und CRP hätte für diese Kinder keinen zusätzlichen Benefit gebracht. Diese Zahl verdeutlicht, dass die IL-6-Bestimmung, auch in Kombination mit dem CRP, in der klinischen Praxis nicht zuverlässig genug ist, um ausschließlich dadurch die Indikation zu einer antibiotischen Therapie stellen zu können. So kommen auch zwei aktuelle Reviews zu dem Schluß, dass derzeit kein einzelner Biomarker und keine Kombination ausreichend zuverlässig für die Früherkennung einer neonatalen Sepsis sind und einen Antibiotikaverzicht bei einem schwerkranken Neugeborenen mit Infektionsverdacht rechtfertigen können (Arnon et Litmanovitz 2008, Ng et Lam 2006).

Eine Spezifität von 88,8% ergibt sich in der vorliegenden Arbeit durch 10 Neugeborene ohne Sepsis mit einem initialen IL-6 über 165 pg/ml. Das Verhältnis von richtig-positiven Fällen zur Gesamtzahl aller positiv getesteten Fälle (PPV) ist immer abhängig von der Prävalenz einer Erkrankung. Für das dargestellte Patientenkollektiv, welches das durchschnittliche Patientenklntel eines

Perinatalzentrums des Level 1 relativ gut repräsentieren dürfte, ergibt sich somit ein PPV von 47%, was bedeutet, dass die Zahl der echten Sepsisfälle in etwa so hoch ist wie die Anzahl der anhand des IL-6 falsch-positiv diagnostizierten Patienten.

Ein für den Neonatologen nützlicher IL-6-Cutoff-Wert sollte so definiert werden, dass die Anzahl der unnötig antibiotisch behandelten Patienten möglichst gering bleibt. Einem schwerkranken Neugeborenen mit Sepsisverdacht darf gleichzeitig bei einem unauffälligen Testergebnis keine Behandlung vorenthalten werden, da ein zuverlässiger Infektionsausschluss nur anhand des IL-6 offensichtlich nicht gewährleistet werden kann. Der bisher letzte Versuch eines systematischen Reviews zur Festlegung eines IL-6-Cutoff für den klinischen Gebrauch scheiterte aufgrund der ausgeprägten Inhomogenität zwischen den einzelnen klinischen Studien vollständig (Malik et al. 2003). Die Beschreibung eines IL-6-Cutoff von 60 pg/ml mit einer Sensitivität von 54% und einer Spezifität von 100% (Resch et al. 2003) einerseits sowie eines Cutoff von 160 pg/ml mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 70% (Martin et al. 2001) andererseits, beide ausschließlich im Rahmen der Diagnosestellung einer EOS, verdeutlichen dieses Dilemma.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Diagnose einer EOS ausschließlich retrospektiv anhand von anamnestischen, klinischen und laborchemischen Daten gestellt. Es gab keinen Fall einer durch eine positive Blutkultur bewiesenen Sepsis, was dem Goldstandard der Diagnosesicherung entsprechen würde (Arnon et al. 2008). Ein positives Blutkultur-Ergebnis ist jedoch in der Neonatologie generell nur bei einem geringen Prozentsatz aller Sepsisfälle zu erwarten, über dessen Größe es in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben von 8 bis 73% gibt (Mishra et al. 2006). Erklärbar ist dies durch die nur geringe verfügbare Blutmenge für die Kultur insbesondere von VLBW, eine häufige antibiotische Vorbehandlung der Mutter (Franz et al. 2004) sowie eine möglicherweise nur transiente Bakteriämie im Frühstadium einer neonatalen Sepsis (Ng et al. 2006). Aus diesem Grund existiert das Problem der Sepsisdefinition auch für prospektive Untersuchungen, da es wegen der unzureichenden Sensitivität von Blutkulturen in der Neonatologie extrem schwierig ist, einen Goldstandard zu definieren, der ausschließlich alle echten Sepsisfälle erfasst und komplett unabhängig von den untersuchten Parametern ist (Laborada et al. 2003).

Signifikante Veränderungen bei den Neugeborenen mit klinischer Sepsis fanden sich für das CRP zu allen untersuchten Zeitpunkten, für den I/T-Quotienten

zum Zeitpunkt 0 und 1 sowie für die Leukozyten zum Zeitpunkt 0. Diese Ergebnisse sind unter dem Vorbehalt zu interpretieren, dass alle genannten Parameter für die retrospektive Diagnosestellung einer klinischen Sepsis verwendet wurden. Signifikante Unterschiede der Thrombozytenzahl konnten zu keinem Zeitpunkt festgestellt werden. Des Weiteren zeigte sich eine stetige hochsignifikante Korrelation des IL-6 mit dem einen Tag später gemessenen CRP. Dies weist auf seine Rolle als Hauptinduktor der hepatischen CRP-Synthese hin (Volk et al. 1998).

6.2 Zeitlicher Verlauf der IL-6-Serumkonzentrationen

Bei Betrachtung des zeitlichen IL-6-Verlaufs zeigte sich sowohl für das gesamte Patientenkollektiv als auch für alle Neugeborenen > 29+0 SSW ohne klinische Sepsis bereits nach einem Tag ein statistisch signifikanter Abfall der Serumkonzentrationen im Vergleich zum Ausgangswert unmittelbar nach Geburt. Bei den Patienten mit Sepsis war ein solcher signifikanter Abfall im Lebensalter von zwei Tagen festzustellen. Dieses rasche Absinken des IL-6 im Serum entspricht seiner aus der Literatur bekannten sehr kurzen Halbwertszeit (Bocci 1991). Bei Neugeborenen mit EOS wurden bereits innerhalb von 48 Stunden signifikant niedrigere IL-6-Serumkonzentrationen im Vergleich zum Ausgangswert gemessen (Berner et al. 1998). Bender et al. fanden sowohl für septische als auch für nichtseptische, aber klinisch symptomatische Neugeborene mit einem Geburtsgewicht von mindestens 1200 Gramm maximale IL-6-Serumspiegel unmittelbar nach Entbindung mit sinkender Tendenz bereits 8 Stunden später (Bender et al. 2008). Eine der ersten klinischen Studien zur Aussagekraft des IL-6 im Rahmen von bakteriellen Infektionen bei Neugeborenen fand für die Gruppe der Patienten mit Sepsis bereits 24 Stunden nach Behandlungsbeginn in 75% der Fälle IL-6-Serumkonzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze von 10 pg/ml (Buck et al. 1994). Auch für erhöhte IL-6-Serumkonzentrationen im Rahmen eines ANS konnte ein signifikanter Abfall der Werte vom ersten bis zum dritten Lebenstag festgestellt werden (Krediet et al. 2006).

Im Gegensatz dazu zeigte sich bei einer Normalwert-Bestimmung an 148 gesunden Neugeborenen und 35 gesunden Frühgeborenen der SSW 35+0 bis 36+6 für die reifgeborenen Kinder eine signifikante IL-6-Erhöhung im Alter von 24 und 48 Stunden im Vergleich zum Ausgangswert unmittelbar nach Entbindung. Für die frühgeborenen Kinder in dieser Untersuchung konnte kein signifikanter Unterschied

zwischen den Zeitpunkten nach Geburt sowie im Alter von 24 und von 48 Lebensstunden festgestellt werden, jedoch waren signifikant höhere IL-6-Konzentrationen im Vergleich zu den reifgeborenen Kindern auffällig (Chiesa et al. 2001).

Über Longitudinalmessungen der IL-6-Serumkonzentrationen bei sehr unreifen Frühgeborenen wird in der bisherigen wissenschaftlichen Literatur nicht berichtet. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass es bei Frühgeborenen mit einem GA $\leq 29+0$ SSW regelmäßig zu einer protrahierten IL-6-Erhöhung im Serum im Verlauf der ersten Lebenswoche kommt. Im Gegensatz zu den reiferen Neugeborenen der Subgruppen 2 und 3, bei denen bereits nach einem Tag ein statistisch signifikanter IL-6-Abfall zu verzeichnen war, konnte bei den sehr unreifen Patienten ein solcher Abfall zu keinem Zeitpunkt innerhalb der ersten 10 Lebenstage festgestellt werden, auch nicht nach Ausschluß aller Patienten mit EOS.

6.3 IL-6-Serumkonzentrationen bei ANS

Es gibt insgesamt sehr wenige Studien über eine Assoziation von IL-6-Serumkonzentrationen bei Neugeborenen und der Erkrankung an einem ANS. In jeder dieser Untersuchungen ergaben sich Hinweise auf eine erhöhte Produktion des Zytokins innerhalb der ersten Lebenswoche im Rahmen dieser neonatologisch bedeutsamen Erkrankung. In einer prospektiven Studie an 87 Neugeborenen unterschiedlichen Gestationsalters fand sich kein signifikanter Unterschied der initialen IL-6-Serumkonzentrationen bei Neugeborenen mit Sepsis und solchen mit ANS ohne Infektion, wohingegen die IL-6-Konzentrationen bei den Patienten mit transienter Tachypnoe und in der Kontrollgruppe signifikant niedriger waren (Källman et al. 1999). Eine weitere prospektive Untersuchung an 114 Neugeborenen mit einem Gestationsalter $< 32+0$ SSW ohne Infektion zeigte, dass die IL-6-Serumkonzentrationen am ersten und dritten Lebenstag von Kindern mit ANS signifikant höher als bei solchen ohne ANS waren, ohne einen entsprechenden Unterschied am siebten Lebenstag (Krediet et al. 2006). Signifikant höhere IL-6-Serumkonzentrationen am ersten Lebenstag bei Neugeborenen mit ANS im Vergleich zu Neugeborenen ohne ANS gleichen Gestationsalters fand auch eine Forschergruppe um Sarafidis (Sarafidis et al. 2001). Des Weiteren wurde bei Neugeborenen mit ANS über signifikant höhere IL-6-Serumkonzentrationen im Lebensalter von einem, drei und sieben Tagen im Vergleich zum Initialwert nach

Entbindung berichtet (Gitto et al. 2004). Eine aktuelle Studie von Bohrer et al. an 19 beatmeten Neugeborenen ohne Infektion mit Vorliegen eines ANS in 12 Fällen zeigte, dass der Beginn einer mechanischen Beatmung mit einer signifikanten Erhöhung verschiedener proinflammatorischer Zytokine innerhalb weniger Stunden einhergeht und damit Stimulus einer systemischen Entzündungsreaktion sein kann (Bohrer et al. 2010).

Für das in der vorliegenden Arbeit beschriebene Patientenkollektiv fanden sich bei Neugeborenen mit ANS ab einem Lebensalter von einem Tag in der gesamten ersten Lebenswoche bis zu den Tagen fünf bis sieben signifikant erhöhte IL-6-Serumkonzentrationen. Auch nach Ausschluß aller Sepsisfälle kann diese Erhöhung nahezu unverändert beschrieben werden, einzig für den Untersuchungszeitpunkt einen Tag nach Geburt wurde das Signifikanzniveau knapp verfehlt. Unmittelbar nach Entbindung waren keine Unterschiede der IL-6-Konzentrationen zwischen Neugeborenen mit bzw. ohne ANS zu erkennen.

Die zunächst widersprüchlichen Ergebnisse im Hinblick auf die initialen IL-6-Konzentrationen sind möglicherweise darauf zurückzuführen, dass der Zeitraum der ersten Blutentnahme in den Untersuchungen von Krediet et al. und Sarafidis et al. mit 12 bzw. 24 Lebensstunden relativ weit gefasst war. Die IL-6-Verläufe sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch bei Gitto et al. weisen darauf hin, dass es im Rahmen eines ANS im Verlauf des ersten Lebenstages und der ersten Stunden nach Beginn einer maschinellen Beatmung zu einem IL-6-Anstieg kommen kann, der Ausdruck einer krankheits- bzw. stressbedingten systemischen Inflamationsreaktion sein könnte. Dieser Zusammenhang sollte bei der Interpretation von IL-6-Serumkonzentrationen im Rahmen der Sepsisdiagnostik bei gleichzeitigem Vorliegen eines ANS Berücksichtigung finden, wenngleich es zwischen beiden Krankheitsbildern auch Koinzidenzen und overlap-Phänomene gibt (Roos et al. 2008).

6.4 IL-6-Serumkonzentrationen bei IVH

Das Auftreten einer IVH ist trotz aller Bemühungen ein regelmäßiges Problem in der Neonatologie, etwa 15% aller VLBW sind davon betroffen, mit deutlich zunehmender Inzidenz mit abnehmendem Gestationsalter (Volpe 2001). Eine unreifebedingte Vulnerabilität der zerebralen Gefäße wird als wesentliche Ursache in der Pathogenese der Erkrankung vermutet, weitere wichtige Einflussfaktoren neben dem

Gestationsalter sind fehlende pränatale Glukokortikoidgabe sowie das Auftreten einer EOS (Linder et al. 2003). Auch zwischen der Erkrankung an einem schweren ANS und dem Entstehen einer IVH wird ein Zusammenhang vermutet, der möglicherweise auf die ANS-induzierte Zytokinfreisetzung zurückzuführen ist (Krediet et al. 2006). Etwa die Hälfte aller Blutungen manifestieren sich im Verlauf des ersten Lebenstages, und nahezu alle IVH innerhalb der ersten Lebenswoche, wobei es bei ca. einem Drittel der betroffenen Kinder in den auf die Blutung folgenden drei bis fünf Tagen zu einer Nachblutung kommt (Volpe 2001). Über eine Assoziation des Auftretens von IVH und den IL-6-Konzentrationen im Serum gibt es bisher fast keine wissenschaftlichen Untersuchungen, Longitudinalmessungen sind nicht verfügbar.

In einer retrospektiven Studie an 97 Neugeborenen mit einem GA < 28+0 SSW konnte gezeigt werden, dass Kinder mit hohen IL-6-Serumkonzentrationen innerhalb der ersten 12 Lebensstunden eine höhere Inzidenz einer IVH hatten, wobei eine IL-6-Konzentration über 100 pg/ml im Regressionsmodell ein unabhängiger Risikofaktor für eine schwere, mindestens drittgradige IVH war (Heep et al. 2003). Eine prospektive Studie an 69 VLBW fand mittels Multivarianzanalyse eine signifikante Erhöhung des IL-6 im Nabelschnurblut als einzigen Einflussfaktor für das Auftreten einer IVH (Kassal et al. 2005).

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich nur für ein Lebensalter von fünf bis sieben Tagen signifikant erhöhte IL-6-Serumkonzentrationen in der Patientengruppe mit IVH, wobei dieser Unterschied bei alleiniger Berücksichtigung aller schweren, mindestens drittgradigen IVH das höchste Signifikanzniveau erreichte. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Heep et al. und Kassal et al. zeigte sich zu den früheren Untersuchungszeitpunkten kein signifikanter Unterschied zu den Kindern ohne Blutung. Möglicherweise ist dies auf das deutlich seltenere Auftreten vor allem schwerer IVH im Vergleich zu den zitierten Untersuchungen zurückzuführen, was wiederum durch die Unterschiede des mittleren GA der untersuchten Patientenkollektive erklärt werden kann. Während die Assoziation einer IVH mit einer frühzeitigen IL-6-Erhöhung unmittelbar nach Geburt vor allem auf eine Komplikation bei zugrundeliegender systemischer Inflammation hinweist, scheint die nachgewiesene Assoziation in einem späten Lebensalter von fünf bis sieben Tagen eher Ausdruck einer unspezifischen Entzündungsreaktion zu sein, möglicherweise getriggert durch das Fremdeiweißes im Liquorraum.

6.5 IL-6-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit vom Geschlecht

In der vorliegenden Untersuchung zeichnete sich für die Gruppe der reiferen Neugeborenen mit einem Gestationsalter $> 35+0$ SSW eine nichtsignifikante Tendenz zu höheren IL-6-Serumkonzentrationen unmittelbar nach Entbindung bei den weiblichen Neugeborenen gegenüber denen männlichen Geschlechts ab. Ein spekulativer Erklärungsansatz für dieses Phänomen könnte sein, dass reifere weibliche Neugeborene krankheits- und stressbedingte Zustände länger tolerieren und erst bei höheren IL-6-Konzentrationen klinisch auffällig und damit behandlungsbedürftig werden, da Kinder dieses Reifealters nicht generell einer neonatologischen Versorgung bedürfen. Für Neugeborene ist bereits seit vielen Jahren bekannt, dass neugeborene Knaben für eine Reihe von Erkrankungen und insgesamt eine höhere Morbidität sowie Mortalität als Mädchen haben (Cuestas et al. 2009, Brothwood et al. 1986, Naeye et al. 1971). Für die Häufigkeit des Auftretens einer Sepsis fand sich in einer großen Multicenterstudie an 6738 Neugeborenen jedoch kein geschlechtsspezifischer Unterschied (Stevenson et al. 2000).

6.6 IL-6-Serumkonzentrationen bei BPD

Die BPD ist die häufigste und ernsthafteste Folgeerkrankung der Frühgeburtlichkeit, etwa ein Viertel aller VLBW sind betroffen (Van Marter 2009), dabei mehr als die Hälfte aller Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 750g (Fanaroff et al. 2007). Anerkannte Risikofaktoren sind eine Lungenunreife, Baro- und Volutrauma sowie mechanische Beatmung, Sauerstofftoxizität, pränatale und nosokomiale Infektionen sowie ein gesteigerter pulmonaler Blutfluss z.B. in Folge eines PDA (Speer 2001). In den neunziger Jahren wurde in zunehmendem Maße die Bedeutung der Inflammation für die Pathogenese der BPD erkannt und gezeigt, dass lokal Entzündungsmediatoren als Antwort auf pulmonal schädigende Faktoren freigesetzt werden (Groneck et al. 1995). So wurde eine Erhöhung von Entzündungszellen und Zytokinen in den Atemwegen von Neugeborenen mit späterer BPD in mehreren Untersuchungen bereits ab dem ersten Tag nach Geburt gefunden, was den Verdacht auf einen bereits intrauterin beginnenden Entzündungsprozess nahelegte (Mittendorf et al. 2005, Bancalari 2001). Kazzi et al. fanden bei 51 Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1250 Gramm eine Korrelation der IL-6-Konzentrationen im Trachealaspirat und im Serum nur für den ersten Lebenstag, konnten jedoch keinen Zusammenhang zwischen lokalen und systemischen Zytokinkonzentrationen

und dem Auftreten einer BPD feststellen (Kazzi et al. 2001). Die Forschergruppe um Bagchi konnte bereits einige Jahre zuvor eine erhöhte IL-6-Aktivität bei gleichzeitig nicht signifikant unterschiedlichen IL-6-Konzentrationen in der pulmonalen Lavage von Kindern mit späterer BPD feststellen und damit auf die Bedeutung einer Zytokin-Inaktivierung und deren mögliche Defizienz hinweisen (Bagchi et al. 1994). Insgesamt sind nur wenige Untersuchungen über IL-6-Serumkonzentrationen bei Neugeborenen mit späterer BPD verfügbar, wobei in keiner ein signifikanter Unterschied für den ersten Lebenstag im Vergleich zu Kindern ohne BPD gezeigt werden konnte (Vento et al. 2006, Gitto et al. 2004, Kazzi et al. 2001). Für die nachfolgenden Lebenstage bis zu einem Alter von einer Woche wurden einerseits höhere IL-6-Serumkonzentrationen bei den Neugeborenen mit späterer BPD beschrieben (Vento et al. 2006, Gitto et al. 2004), andererseits zeigten sich keine Unterschiede im Lebensalter von einer, zwei, drei und vier Wochen (Kazzi et al. 2001). Für die IL-6-Konzentrationen im Nabelschnurblut wurde bei Patienten mit späterer BPD eine signifikante Erhöhung beschrieben (An et al. 2004). Eine Studie an 256 Neugeborenen mit einem GA < 33+0 SSW konnte dementsprechend eine Assoziation zwischen dem Entstehen einer BPD und einer histologisch gesicherten Chorioamnionitis, jedoch nicht mit den Zytokinkonzentrationen im kindlichen Serum am ersten Lebenstag zeigen (Viscardi et al. 2004). Des Weiteren wurde ein erniedrigtes BPD-Risiko für das alleinige Auftreten einer Chorioamnionitis sowie ein deutlich erhöhtes BPD-Risiko bei zusätzlichem Auftreten einer mehrtägigen Beatmung oder einer Sepsis beschrieben (Van Marter 2009). In der multifaktoriellen Genese einer BPD scheinen dementsprechend bereits pränatale Insulte den Weg für eine beschleunigte postnatale Schädigung der Lunge zu bahnen (Jobe 2005).

In der vorliegenden Arbeit ließen sich bei den Neugeborenen, die später eine BPD entwickelten, signifikant niedrigere IL-6-Serumkonzentrationen unmittelbar nach Geburt nachweisen. Keines dieser Kinder erkrankte an einer EOS. Nach Ausschluß aller Patienten mit klinischer Sepsis erreichte dieser Unterschied kein Signifikanzniveau mehr. Eine EOS war demzufolge für das untersuchte Patientenkollektiv kein Risikofaktor für die Entstehung einer BPD. Im weiteren zeitlichen Verlauf konnten keine signifikanten Unterschiede der IL-6-Konzentrationen zwischen den Patienten mit und ohne BPD entsprechend den Ergebnissen von Kazzi et al. gefunden werden. Das geringe Auftreten einer BPD in nur neun Fällen im untersuchten Patientenkollektiv schränkt die Aussagekraft dieser Ergebnisse

entsprechend ein. Insgesamt stellt sich die derzeitige Datenlage über Zytokine im Rahmen der Pathogenese einer BPD sehr inhomogen dar, so dass für die Einordnung ihres Stellenwertes im Rahmen dieser für die Langzeitprognose von Frühgeborenen so bedeutsamen Erkrankung die Durchführung weiterer Studien notwendig erscheint.

6.7 IL-6-Serumkonzentrationen und Mortalität

Zu den meisten Untersuchungszeitpunkten ließen sich höhere IL-6-Serumkonzentrationen bei den später verstorbenen Patienten feststellen, allerdings erreichte dieser Unterschied nur in einem Lebensalter von einem Tag Signifikanzniveau. Alle verstorbenen Kinder gehörten der Patientengruppe 1 mit einem GA \leq 29+0 SSW an. Bei ausschließlicher Berücksichtigung dieser Subgruppe war zu keinem Zeitpunkt mehr ein signifikanter Unterschied festzustellen.

In einer früheren Untersuchung war ein persistierend erhöhtes IL-6 mit einem schlechten Outcome assoziiert (Bhartiya et al. 2000). Des Weiteren wurde über eine positive Korrelation der Höhe der IL-6-Serumkonzentrationen mit dem Schweregrad einer Infektion und dem Auftreten an Komplikationen wie septischem Schock und Multiorganversagen berichtet, wobei es im Rahmen einer DIC zu 60fach erhöhten medianen IL-6-Serumkonzentrationen im Vergleich zu Patienten mit Sepsis ohne DIC kam (Ng et al. 2006). Bei asphyktischen Neugeborenen wurden ebenfalls bei Patienten mit schlechtem Outcome deutlich höhere IL-6-Serumkonzentrationen als bei solchen mit gutem Outcome gemessen (Okazaki et al. 2006). Extrem hohe und persistierend erhöhte IL-6-Konzentrationen im Blut scheinen demnach mit einem komplizierten Erkrankungsverlauf assoziiert zu sein und eine gewisse prognostische Bedeutung zu besitzen.

6.8 Prä- und peripartale Einflüsse auf die IL-6-Serumkonzentrationen

In der vorliegenden Untersuchung konnten keine Einflüsse der präpartalen Faktoren Lungenreifeinduktion, Tokolyse, Zeitpunkt des Blasensprungs vor Geburt, Entzündungswerte der Mutter und Ergebnis des Vaginalabstrichs sowie für die peripartalen Faktoren mütterliches Fieber, Geburtsmodus, Apgarwert nach 1, 5 und 10 Minuten und NA-pH-Wert auf die IL-6-Serumkonzentrationen festgestellt werden. Das Kriterium Asphyxie wurde bei der Datenerhebung nicht erfasst, jedoch wurden

Patienten mit einer Hypothermiebehandlung aufgrund einer schweren Asphyxie von der Untersuchung ausgeschlossen.

Es gibt Studien, in denen über eine signifikante IL-6-Erhöhung im Serum bei Neugeborenen mit Asphyxie ähnlich wie bei einer neonatalen Sepsis im Vergleich zu gesunden Neugeborenen berichtet wird (Okazaki et al. 2006, Xanthou et al. 2002). Eine solche Erhöhung wurde in diesen Studien auch für leichtere Asphyxieformen mit gutem Outcome festgestellt. Demgegenüber fanden Buck et al. keine Korrelation zwischen den IL-6-Konzentrationen im Serum und niedrigem Apgar-Score oder NApH (Buck et al. 1994). Auch in der vorliegenden Arbeit konnte eine solche Korrelation nicht nachgewiesen werden.

Der Einfluß einer pränatalen Lungenreifeinduktion mittels Kortikosteroiden auf die neonatale IL-6-Produktion wird in der Literatur vereinzelt erwähnt (Perenyi et al. 1999). Möglicherweise ist dieser Einfluß vom Zeitintervall zwischen Gabe und Entbindung abhängig, welches in der vorliegenden Studie nicht dokumentiert wurde und damit nicht berücksichtigt werden konnte.

Ein zwischen dem Geburtsmodus und neonatalen IL-6-Serumkonzentrationen bestehender Zusammenhang könnte durch die Zusammensetzung des untersuchten Patientenkollektives übersehen worden sein, das nur aus neonatologisch versorgungsbedürftigen Neugeborenen mit Infektionsverdacht besteht. So konnte für reife Neugeborene ohne Infektion ein Zusammenhang zwischen der Dauer der Wehentätigkeit und dem IL-6 im Nabelschnurblut aufgezeigt werden (Jokic et al. 2000).

6.9 IL-6-Serumkonzentrationen und klinische Zustandsparameter

Zu den ersten drei Untersuchungszeitpunkten zeigte sich eine negative Korrelation des IL-6 mit der pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung sowie im Lebensalter von einem und zwei Tagen eine positive Korrelation mit der Sauerstoffkonzentration in der Atemluft und bei maschinell beatmeten Kindern mit dem mittleren Atemwegsdruck. Diese Parameter veranschaulichen die pulmonale Situation der Patienten und können sowohl im Rahmen einer Sepsis als auch eines ANS oder einer anderweitigen pulmonalen Adaptationsstörung verschlechtert sein. Bei Nichtberücksichtigung aller Patienten mit klinischer Sepsis waren diese Korrelationen im Alter von einem Tag nicht mehr nachzuweisen, jedoch weiterhin in einem Alter von zwei Tagen. Diese Tatsache entspricht den bereits im Abschnitt 6.3

beschriebenen Auffälligkeiten bei Patienten mit ANS, bei denen nach Ausschluß aller septischen Patienten erst ab einem Alter von zwei Tagen signifikant erhöhte IL-6-Serumkonzentrationen gegenüber Neugeborenen ohne ANS festgestellt werden konnten. Im Alter von fünf bis sieben Tagen ist noch eine positive Korrelation mit dem Sauerstoffgehalt der Atemluft vorhanden, für die zwei weiteren Beatmungsparameter wird das Signifikanzniveau knapp verfehlt.

Im Lebensalter von zwei Tagen und zu allen späteren Untersuchungszeitpunkten gab es eine negative Korrelation des IL-6 mit dem pH-Wert im Blut. Des Weiteren fand sich für ein Lebensalter von einem Tag eine Korrelation mit dem MAD. Diese Parameter sind hinweisend auf den Schweregrad der Beeinträchtigung eines Neugeborenen. Chiesa et al. fanden in einer Untersuchung an 134 Neugeborenen eine Korrelation der IL-6-Serumkonzentrationen mit dem SNAP-PE, einem Score für den Schweregrad der Erkrankung eines Neugeborenen, die im Gegensatz zu CRP und PCT unabhängig vom Vorliegen einer Sepsis nachgewiesen werden konnte (Chiesa et al. 2003). Die Autoren kommen deshalb zu dem Schluß, dass der Wert des IL-6 im Rahmen der Sepsisdiagnostik möglicherweise umso niedriger ist, je schwerer das Neugeborene beeinträchtigt ist, unabhängig von der Ursache dieser Beeinträchtigung.

7 Schlussfolgerungen

Das Interleukin-6 ist ein proinflammatorisches Zytokin, welches bereits in der Frühphase einer neonatalen Sepsis in erhöhter Konzentration im kindlichen Serum zu finden ist. Es stellt somit einen wertvollen diagnostischen Parameter bei der Abklärung eines solchen Krankheitsverdachtes dar. In vereinzelt Sepsisfällen scheint jedoch eine messbare IL-6-Erhöhung auszubleiben (wie in der vorliegenden Untersuchung bei zwei von insgesamt elf erkrankten Neugeborenen), so dass einem schwerkranken Neugeborenen mit Infektionsverdacht eine antibiotische Therapie nur aufgrund eines unauffälligen IL-6 nicht vorenthalten werden darf. Anhand des untersuchten Patientenkollektives wurde für die Diagnose einer EOS ein IL-6-Cutoff von 165 pg/ml berechnet, mit einer Sensitivität von 81,8%, einer Spezifität von 88,8%, einem PPV von 47,4% und einem NPV von 97,5%. Dieser Wert liegt im oberen Bereich des Spektrums von 18 bis 200 pg/ml aus den bisherigen Veröffentlichungen, ein allgemein anerkannter IL-6-Cutoff für den klinischen Gebrauch existiert bislang nicht. Eine Kombination mit dem CRP als einem spezifischen Spätmarker konnte für das vorliegende Patientenkollektiv die Testsensitivität nicht steigern, ist aber aufgrund der Datenlage in der wissenschaftlichen Literatur dennoch zu empfehlen. Die IL-6-Serumkonzentrationen zeigten eine hochsignifikante Korrelation mit den einen Tag später gemessenen CRP-Konzentrationen.

In der Höhe der IL-6-Produktion waren im Einklang mit dem gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand keine Unterschiede zwischen reifen und unreifen Neugeborenen erkennbar, jedoch scheint es reifealterbedingte Unterschiede im zeitlichen Verlauf der IL-6-Immunantwort zu geben. Während es bei Neugeborenen mit einem GA $> 29 + 0$ SSW bereits im Lebensalter von einem Tag regelmäßig zu einem signifikanten IL-6-Abfall kam, konnte in der Gruppe der sehr unreifen Frühgeborenen $\leq 29 + 0$ SSW bis zu einem Lebensalter von acht bis zehn Tagen kein signifikanter Abfall der IL-6-Serumkonzentrationen festgestellt werden. Dieses Phänomen wurde in der bisherigen wissenschaftlichen Literatur noch nicht beschrieben.

Signifikant erhöhte IL-6-Serumkonzentrationen konnten bei Neugeborenen mit Erkrankung an einem ANS nach dem ersten Lebenstag im weiteren Verlauf der ersten Lebenswoche sowie bei Neugeborenen mit IVH in einem Lebensalter von fünf

bis sieben Tagen festgestellt werden. Bei beiden Krankheitsbildern scheint es demnach zur Aktivierung systemischer Inflammationsprozesse zu kommen, was bei der Interpretation von IL-6-Werten in der ersten Lebenswoche Berücksichtigung finden sollte. Letztendlich verdeutlichen diese nicht infektionsbedingten IL-6-Erhöhungen die eingeschränkte Spezifität des Zytokins in der Sepsisdiagnostik.

Bei Frühgeborenen, die später an einer BPD erkrankten, fanden sich zum Untersuchungszeitpunkt unmittelbar nach Entbindung signifikant niedrigere IL-6-Serumkonzentrationen gegenüber Patienten ohne BPD. Keines dieser Kinder erkrankte an einer EOS, einem Krankheitsbild, das gegenwärtig als ein Risikofaktor in der multifaktoriellen Entstehung einer BPD angesehen wird. Bei den innerhalb der ersten acht Lebenstage verstorbenen Neugeborenen waren im Vergleich zu den überlebenden Patienten signifikant erhöhte IL-6-Serumkonzentrationen im Alter von einem Tag auffällig. Diese Assoziation steht im Einklang mit der von einigen Autoren beschriebenen prognostisch ungünstigen Bedeutung persistierend erhöhter IL-6-Serumkonzentrationen. Ein Einfluss von prä- und peripartalen Faktoren auf die Höhe der neonatalen IL-6-Produktion konnte nicht festgestellt werden.

8 Literaturverzeichnis

1. An H, Nishimaki S, Ohyama M, Naruto T, Kobayashi N, Sugai T, Kobayashi Y, Mori M, Seki K, Yokota S. 2004. Interleukin-6, interleukin-8, and soluble tumor necrosis factor receptor-I in the cord blood as predictors of chronic lung disease in premature infants. *Am J Obstet Gynecol*, 191(5):1649-1654.
2. Arnon S, Litmanovitz I. 2008. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 21:223-227.
3. Bagchi A, Viscardi RM, Taciak V, Ensor JE, McCrea KA, Hasday JD. 1994. Increased Activity of Interleukin-6 but not Tumor Necrosis Factor- α in Lung Lavage of Premature Infants is Associated with the Development of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatric Research*, 36(2):244-252.
4. Bancalari E. 2001. Changes in the Pathogenesis and Prevention of Chronic Lung Disease of Prematurity. *American Journal of Perinatology*, 18(1):1-9.
5. Bender L, Thaarup J, Varming K, Krarup H, Ellermann-Eriksen S, Ebbesen F. 2008. Early and late markers for the detection of early-onset neonatal sepsis. *Danish Medical Bulletin*, 55:219-223.
6. Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. 1998. Serial Serum C-Reactive Protein Levels in the Diagnosis of Neonatal Infection. *Pediatrics*, 102(4):E41
7. Berner R, Niemeyer CM, Leititis JU, Funke A, Schwab C, Rau U, Richter K, Tawfeek MSK, Clad A, Brandis M. 1998. Plasma Levels and Gene Expression of Granulocyte Colony-Stimulating Factor, Tumor Necrosis Factor- α , Interleukin-1 β , IL-6, IL-8, and Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 in Neonatal Early Onset Sepsis. *Pediatric Research*, 44(4):469-477.
8. Bhartiya D, Kapadia C, Sanghvi K, Singh H, Kelkar R, Merchant R. 2000. Preliminary Studies on IL-6 Levels in Healthy and Septic Indian Neonates. *Indian Pediatrics*, 37:1361-1367.
9. Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, Gallagher PG. 2008. Changing Patterns in Neonatal *Escherichia coli* Sepsis and Ampicillin Resistance in the Era of Intrapartum Antibiotic Prophylaxis. *Pediatrics*, 121(4):689-696.
10. Bocci V. 1991. Interleukins. Clinical pharmacokinetics and practical implications. *Clin Pharmacokinet*, 21(4):274-284.

11. Bohrer B, Silveira RC, Neto EC, Procianoy RS. 2010. Mechanical Ventilation of Newborn Infants Changes in Plasma Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines. *Journal of Pediatrics*, 156(1):16-19.
12. Brothwood M, Wolke D, Gamsu H, Benson J, Cooper D. 1986. Prognosis of the very low birthweight baby in relation to gender. *Arch Dis Child*, 61(6):559-564.
13. Buck C, Bundschu J, Bartmann P, Pohlandt F, Gallati H. 1994. Interleukin-6: A Sensitive Parameter for the Early Diagnosis of Neonatal Bacterial Infection. *Pediatrics*, 93(1):54-58.
14. Caldas JPS, Marba STM, Blotta MHSL, Calil R, Morais SS, Oliveira RTD. 2008. Accuracy of white blood cell count, C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha for diagnosing late onset sepsis. *Jornal de Pediatria*, 84(6):536-542.
15. Chauhan M, McGuire W. 2008. Interleukin-6 (174C) polymorphism and the risk of sepsis in very low birth weight infants: meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 93:F427-F429.
16. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn J, Signore F, Assumma M, Pacifico L. 2003. C-Reactive Protein, Interleukin-6, and Procalcitonin in the Immediate Postnatal Period: Influence of Illness Severity, Risk Status, Antenatal and Perinatal Complications, and Infection. *Clinical Chemistry*, 49(1):60-68.
17. Chiesa C, Signore F, Assumma M, Buffone E, Tramontozzi P, Osborn JF, Pacifico L. 2001. Serial Measurements of C-Reactive Protein and Interleukin-6 in the Immediate Postnatal Period: Reference Intervals and Analysis of Maternal and Perinatal Confounders. *Clinical Chemistry*, 47(6):1016-1022.
18. Cuestas E, Bas J, Pautasso J. 2009. Sex differences in intraventricular hemorrhage rates among very low birth weight newborns. *Gend Med*, 6(2):376-382.
19. Da Silva O, Ohlsson A, Kenyon C. 1995. Accuracy of leukocyte indices and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis: a critical review. *Pediatr Infect Dis J*, 14(5):362-366.
20. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, Bauer CR, Donovan EF, Korones SB, Laptook AR, Lemons JA, Oh W, Papile LA, Shankaran S, Stevenson DK, Tyson JE, Poole WK. 2007. Trends in neonatal

- morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*, 196(2):147.e1-8.
21. Fowle PW, Schmidt B. 1998. Diagnostic tests for bacterial infection from birth to 90 days – a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 78:F92-F98.
22. Franz AR, Bauer K, Schalk A, Garland SM, Bowman ED, Rex K, Nyholm C, Norman M, Bougatef A, Kron M, Mihatsch WA, Pohlandt F. 2004. Measurement of Interleukin 8 in Combination With C-Reactive Protein Reduced Unnecessary Antibiotic Therapy in Newborn Infants: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Pediatrics*, 114(1):1-8.
23. Franz AR, Steinbach G, Kron M, Pohlandt F. 1999. Reduction of Unnecessary Antibiotic Therapy in Newborn Infants Using Interleukin-8 and C-Reactive Protein as Markers of Bacterial Infections. *Pediatrics*, 104:447-453.
24. Franz AR, Steinbach G, Kron M, Pohlandt F. 2001. Interleukin-8: a valuable tool to restrict antibiotic therapy in newborn infants. *Acta Paediatr*, 90(9):1025-1032.
25. Giedion A, Haefliger H, Dangel P. 1973. Acute Pulmonary X-Ray Changes in Hyaline Membrane Disease Treated with Artificial Ventilation and Positive End-Expiratory Pressure. *Pediatric Radiology*, 1:145-152.
26. Gitto E, Reiter RJ, Amodio A, Romeo C, Cuzzocrea E, Sabatino G, Buonocore G, Cordaro V, Trimarchi G, Barberi I. 2004. Early indicators of chronic lung disease in preterm infants with respiratory distress syndrome and their inhibition by melatonin. *Journal of Pineal Research*, 36(4):250-255.
27. Gitto E, Reiter RJ, Cordaro SP, La Rosa M, Chiurazzi P, Trimarchi G, Gitto P, Calabro MP, Barberi I. 2004. Oxidative and Inflammatory Parameters in Respiratory Distress Syndrome of Preterm Newborns: Beneficial Effects of Melatonin. *American Journal of Perinatology*, 21(4):209-216.
28. Groll AH, Meiser A, Weise M, Rettwitz-Volk W, von Loewenich V, Gussetis ES, Kornhuber B. 1992. Interleukin 6 As Early Mediator In Neonatal Sepsis. *Pediatr Infect Dis J*, 11(6):496-498.
29. Groneck P, Speer CP. 1995. Inflammatory mediators and bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 73:F1-F3.
30. Hammerberg O, Bialkowska-Hobrzanska H, Gregson D, Potters H, Gopaul D, Reid D. 1992. Comparison of blood cultures with corresponding venipuncture

- site cultures of specimens from hospitalized premature neonates. *Journal of Pediatrics*, 120(1):120-124.
31. Haque KN, Khan MA, Kerry S, Stephenson J, Woods G. 2004. Pattern of Culture-Proven Neonatal Sepsis in a District General Hospital in the United Kingdom. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 25(9):759-764
32. Heep A, Behrendt D, Nitsch P, Fimmers R, Bartmann P, Dembinski J. 2003. Increased serum levels of interleukin 6 are associated with severe intraventricular haemorrhage in extremely premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 88:F501-F504.
33. Jardine LA, Inglis GD, Davies MW. 2008. Prophylactic systemic antibiotics to reduce morbidity and mortality in neonates with central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev*, 23(1):CD006179.
34. Jobe AH. 2005. Antenatal associations with lung maturation and infection. *Journal of Perinatology*, 25(2):S31-35.
35. Jokic M, Guillois B, Cauquelin B, Giroux JD, Bessis JL, Morello R, Levy G, Ballet JJ. 2000. Fetal distress increases interleukin-6 and interleukin-8 and decreases tumour necrosis factor-alpha cord blood levels in noninfected full-term neonates. *BJOG*, 107(3):420-425.
36. Källman J, Ekholm L, Eriksson M, Malmström B, Schollin J. 1999. Contribution of interleukin-6 in distinguishing between mild respiratory disease and neonatal sepsis in the newborn infant. *Acta Paediatr*, 88:880-884.
37. Kassal R, Anwar M, Kashlan F, Smulian J, Hiatt M, Hegyi T. 2005. Umbilical vein interleukin-6 levels in very low birth weight infants developing intraventricular hemorrhage. *Brain & Development*, 27:483-487.
38. Kazzi SNJ, Romero R, McLaughlin K, Ager J, Janisse J. 2001. Serial Changes in Levels of IL-6 and IL-1 β in Premature Infants at Risk for Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatric Pulmonology*, 31:220-226.
39. Khashu M, Narayanan M, Bhargava S, Osiovič H. 2009. Perinatal Outcomes Associated With Preterm Birth at 33 to 36 Weeks' Gestation: A Population-Based Cohort Study. *Pediatrics*, 123(1):109-113.
40. Khassawneh M, Hayajneh WA, Kofahi H, Khader Y, Amarin Z, Daoud A. 2007. Diagnostic Markers for Neonatal Sepsis: Comparing C-reactive Protein, Interleukin-6 and Immunoglobulin M. *Scandinavian Journal of Immunology*, 65:171-175.

41. Kishimoto T. 1989. The biology of interleukin-6. *Blood*, 74:1-10.
42. Kite P, Millar MR, Gorham P, Congdon P. 1988. Comparison of five tests used in diagnosis of neonatal bacteraemia. *Archives of Disease in Childhood*, 63:639-643.
43. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, Hrsg. 2007. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Achtzehnte Aufl. Philadelphia: Saunders Elsevier.
44. Krediet TG, Kavelaars A, Vreman HJ, Heijnen CJ, van Bel F. 2006. Respiratory distress syndrome-associated inflammation is related to early but not late peri/intraventricular hemorrhage in preterm infants. *The Journal of Pediatrics*, 148(6):740-746.
45. Kurt ANC, Aygun AD, Godekmerdan A, Kurt A, Dogan Y, Yilmaz E. 2007. Serum IL-1 β , IL-6, IL-8, and TNF- α Levels in Early Diagnosis and Management of Neonatal Sepsis. *Mediators of Inflammation*, 2007:31397.
46. Laborada G, Rego M, Jain A, Guliano M, Stavola J, Ballabh P, Krauss AN, Auld PAM, Nesin M. 2003. Diagnostic Value of Cytokines and C-reactive Protein in the first 24 Hours of Neonatal Sepsis. *American Journal of Perinatology*, 20(8):491-501.
47. Linder N, Haskin O, Levit O, Klinger G, Prince T, Naor N, Turner P, Karmazyn B, Sirota L. 2003. Risk Factors for Intraventricular Hemorrhage in Very Low Birth Weight Premature Infants: A Retrospective Case-Control Study. *Pediatrics*, 111(5):e590-e595.
48. Madhok AB, Ojamaa K, Haridas V, Parnell VA, Pahwa S, Chowdhury D. 2006. Cytokine Response in Children Undergoing Surgery for Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol* 27:408-413.
49. Magudumana MO, Ballot DE, Cooper PA, Trusler J, Cory BJ, Viljoen E, Carter AC. 2000. Serial Interleukin 6 Measurements in the Early Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Journal of Tropical Pediatrics*, 46:267-271.
50. Malik A, Hui CPS, Pennie RA, Kirpalani H. 2003. Beyond the Complete Blood Cell Count and C-Reactive Protein. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 157:511-516.
51. Markestad T, Kaarensen PI, Ronnestad A, Reigstad H, Lossius K, Medbo S, Zanussi G, Engelund IE, Skjaerven R, Irgens LM. 2005. Early Death, Morbidity, and Need of Treatment Among Extremely Premature Infants. *Pediatrics*, 115(5):1289-1298.

52. Martin H, Olander B, Norman M. 2001. Reactive Hyperemia and Interleukin 6, Interleukin 8, and Tumor Necrosis Factor- α in the Diagnosis of Early-Onset Neonatal Sepsis. *Pediatrics*, 108(4):E61.
53. Mehr S, Doyle LW. 2000. Cytokines as markers of bacterial sepsis in newborn infants: a review. *Pediatr Infect Dis J*, 19:879-887.
54. Meisner M. 2000. Procalcitonin (PCT); A new, innovative infection parameter; Biochemical and clinical aspects. Dritte Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
55. Messer J, Eyer D, Donato L, Gallati H, Matis J, Simeoni U. 1996. Evaluation of interleukin-6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infection. *Journal of Pediatrics*, 129(4):574-580.
56. Mishra UK, Jacobs SE, Doyle LW, Garland SM. 2006. Newer approaches to the diagnosis of early onset neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 91:F208-F212.
57. Mittendorf R, Covert R, Montag AG, elMasri W, Muraskas J, Lee KS, Pryde PG. 2005. Special relationships between fetal inflammatory response and bronchopulmonary dysplasia in neonates. *J Perinat Med*, 33:428-434.
58. Mouzinho A, Rosenfeld CR, Sanchez PJ, Risser R. 1992. Effect of Maternal Hypertension on Neonatal Neutropenia and Risk of Nosokomial Infection. *Pediatrics*, 90(3):430-435.
59. Naeye RL, Burt LS, Wright DL, Blanc WA, Tatter D. 1971. Neonatal Mortality, the Male Disadvantage. *Pediatrics*, 48(6):902-906.
60. Ng PC, Lam HS. 2006. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr*, 18:125-131.
61. Ng PC, Li K, Leung TF, Wong RPO, Li G, Chui KM, Wong E, Cheng FWT, Fok TF. 2006. Early Prediction of Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation with Interleukin-10, Interleukin-6, and RANTES in Preterm Infants. *Clinical Chemistry*, 52(6):1181-1189.
62. Ng PC. 2004. Diagnostic markers of infection in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 89:F229-F235.
63. Nolte E, Brand A, Koupilova I, McKee M. 2000. Neonatal and postneonatal mortality in Germany since unification. *J Epidemiol Community Health*, 54:84-90.

64. Obladen M, Maier RF, Hrsg. 2006. Neugeborenenintensivmedizin. Siebte Aufl. Heidelberg: Springer Verlag.
65. Okazaki K, Kondo M, Kato M, Kakinuma R, Nishida A, Noda M, Taniguchi K, Kimura H. 2008. Serum Cytokine and Chemokine Profiles in Neonates With Meconium Aspiration Syndrome. *Pediatrics*, 121(4):e748-e753.
66. Okazaki K, Nishida A, Kato M, Kozawa K, Uga N, Kimura H. 2006. Elevation of Cytokine Concentrations in Asphyxiated Neonates. *Biology of the Neonate*, 89:183-189.
67. Panero A, Pacifico L, Rossi N, Manusco G, Stegagno M, Chiesa C. 1997. Interleukin 6 in neonates with early and late onset infection. *Pediatr Infect Dis J*, 16(4):370-375.
68. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. 1978. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*, 92(4):529-534.
69. Perenyi A, Johann-Liang R, Stavola JJ. 1999. Assessment of cord blood IL-6 levels as an indicator of neonatal sepsis. *American Journal of Perinatology*, 16(10):525-530.
70. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, Craig AS, Schaffner W, Zansky SM, Gershman K, Stefonek KR, Albanese BA, Zell ER, Schuchat A, Schrag SJ. 2008. Epidemiology of Invasive Group B Streptococcal Disease in the United States, 1999-2005. *JAMA*, 299(17):2056-2065.
71. Resch B, Gusenleitner W, Müller WD. 2003. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. *Acta Paediatr* 92:243-245.
72. Reyes CS, Garcia-Munoz F, Reyes D, Gonzalez G, Dominguez C, Domenech E. 2003. Role of cytokines (interleukin-1 β , 6, 8, tumour necrosis factor- α , and soluble receptor of interleukin-2) and C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis. *Acta paediatr* 92:221-227.
73. Rijken M, Stoelhorst GMSJ, Martens SE, van Zwieten PHT, Brand R, Wit JM, Veen S. 2003. Mortality and Neurologic, Mental, and Psychomotor Development at 2 Years in Infants Born Less Than 27 Weeks Gestation: The Leiden Follow-Up Project on Prematurity. *Pediatrics*, 112(2):351-358.
74. Roos R, Genzel-Boroviczeny O, Proquitte H, Hrsg. 2008. Checkliste Neonatologie; Das Neo-ABC. Dritte Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

- 75.Sarafidis K, Drossou-Agakidou V, Kanakoudi-Tsakalidou F, Taparkou A, Tsakalidis C, Tsandali C, Kremenopoulos G. 2001. Evidence of Early Systemic Activation and Transendothelial Migration of Neutrophils in Neonates With Severe Respiratory Distress Syndrome. *Pediatric Pulmonology*, 31:214-219.
- 76.Sarandakou A, Giannaki G, Malamitsi-Puchner A, Rizos D, Hourdaki E, Protonotariou E, Phocas I. 1998. Inflammatory cytokines in newborn infants. *Mediators of Inflammation*, 7:309-312.
- 77.Schrag SJ, Stoll BJ. 2006. Early-Onset Neonatal Sepsis in the Era of Widespread Intrapartum Chemoprophylaxis. *Pediatr Infect Dis J*, 25(10):939-940.
- 78.Schramm D, Sander I, Hübler A, Börner A. 1999. Infektionsdiagnostik in der Neugeborenenperiode: Vergleich von Procalcitonin, C-Reaktivem Protein und Veränderungen des Blutbildes unter besonderer Berücksichtigung des I/T-Quotienten. *Pädiatr Grenzgeb*, 38:135-140.
- 79.Schuchat A. 1998. Epidemiology of Group B Streptococcal Disease in the United States: Shifting Paradigms. *Clinical Microbiology Reviews*, 11(3):497-513.
- 80.Sharma P, McKay K, Rosenkrantz TS, Hussain N. 2004. Comparisons of mortality and pre-discharge respiratory outcomes in small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age premature infants. *BMC Pediatrics*, 4:9.
- 81.Speer CP. 2001. New Insights into the Pathogenesis of Pulmonary Inflammation in Preterm Infants. *Biology of the Neonate*, 79:205-209.
- 82.Stevenson DK, Verter J, Fanaroff AA, Oh W, Ehrenkranz RA, Shankaran S, Donovan EF, Wright LL, Lemons JA, Tyson JE, Korones SB, Bauer CR, Stoll BJ, Papile L-A. 2000. Sex differences in outcomes of very low birthweight infants: the newborn male disadvantage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 83:F182-F185.
- 83.Stoelhorst GMSJ, Rijken M, Martens SE, Brand R, den Ouden AL, Wit JM, Veen S. 2005. Changes in Neonatology: Comparison of Two Cohorts of Very Preterm Infants (Gestational Age <32 Weeks): The Project on Preterm and Small for Gestational Age Infants 1983 and The Leiden Follow-Up Project on Prematurity 1996-1997. *Pediatrics*, 115(2):396-405.

84. Turner MA, Power S, Emmerson AJB. 2004. Gestational age and the C reactive protein response. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 89:F272-F273.
85. Ungerer RL, Lincetto O, McGuire W, Saloojee H, Gulmezoglu AM. 2004. Prophylactic versus selective antibiotics for term newborn infants of mothers with risk factors for neonatal infection. *Cochrane Database Syst Rev*, 18(4):CD003957.
86. Van Marter LJ. 2009. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 14:358-366.
87. Van Rossum AM, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. 2004. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infectious Diseases*, 4(10):620-630.
88. Vento G, Capoluongo E, Matassa PG, Concolino P, Vendettuoli V, Vaccarella C, Frezza S, Zuppi C, Romagnoli C, Ameglio F. 2006. Serum levels of seven cytokines in premature ventilated newborns: correlations with old and new forms of bronchopulmonary dysplasia. *Intensive Care Med* 32:723-730.
89. Verboon-Maciolek MA, Thijsen SFT, Hemels MAC, Menses M, van Loon AM, Krediet TG, Gerards LJ, Flier A, Voorbij HAM, Rijkers GT. 2006. Inflammatory Mediators for the Diagnosis and Treatment of Sepsis in Early Infancy. *Pediatric Research*, 59(3):457-461.
90. Viscardi RM, Muhumuza CK, Rodriguez A, Fairchild KD, Sun C-CJ, Gross GW, Campbell AB, Wilson PD, Hester L, Hasday JD. 2004. Inflammatory Markers in Intrauterine and Fetal Blood and Cerebrospinal Fluid Compartments Are Associated with Adverse Pulmonary and Neurologic Outcomes in Preterm Infants. *Pediatric Research*, 55(6):1009-1017.
91. Volk HD, Keyßer G, Burmester GR. 1998. Zytokine und Zytokin-Rezeptoren. In: Thomas L, Hrsg. *Labor und Diagnose*. Fünfte Aufl. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, 782-790.
92. Volpe JJ. 2001. *Neurology of the Newborn*. Vierte Aufl. Philadelphia: W.B. Saunders Company.
93. Weitkamp JH, Reinsberg J, Bartmann P. 2002. Interleukin-8 (IL-8) Preferable to IL-6 as a Marker for Clinical Infection. *Clinical And Diagnostic Laboratory Immunology*, 9(6):1401.

94. Xanthou M, Fotopoulos S, Mouchtouri A, Lipsou N, Zika I, Sarafidou J. 2002. Inflammatory mediators in perinatal asphyxia and infection. *Acta Paediatr Suppl*, 438:92-97.

9 Anhang**Tab. 9-1:** CRP-Serumkonzentrationen für Patienten mit bzw. ohne Infektion (Mittelwert \pm SD, in pg/ml) und statistischer Unterschied (Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau p)

Alter (d)	0	1	2	5-7	8-10
Sepsisgruppe	10,1 (\pm 20,7)	45,1 (\pm 51,6)	35,3 (\pm 31,0)	18,2 (\pm 36,9)	5,1 (\pm 9,8)
n	11	11	8	11	8
ohne Infektion	0,2 (\pm 0,8)	3,3 (\pm 6,6)	5,3 (\pm 12,9)	1,3 (\pm 3,8)	1,5 (\pm 5,7)
n	87	72	46	47	26
p	0,002	0,000	0,000	0,001	0,003

Tab. 9-2: Leukozyten-Gesamtzahl für Patienten mit bzw. ohne Infektion (Mittelwert \pm SD, in Gpt/l) und statistischer Unterschied (Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau p)

Alter (d)	0	1	2	5-7	8-10
Sepsisgruppe	8,1 (\pm 2,7)	11,2 (\pm 6,7)	13,5 (\pm 8,9)	12,7 (\pm 6,7)	18,6 (\pm 7,7)
n	11	10	8	11	8
ohne Infektion	13,8 (\pm 8,7)	13,6 (\pm 8,4)	10,7 (\pm 6,8)	12,2 (\pm 7,1)	14,6 (\pm 6,1)
n	89	69	48	45	26
p	0,012	0,38	0,46	0,70	0,17

Tab. 9-3: I/T-Quotient für Patienten mit bzw. ohne Infektion (Mittelwert \pm SD) und statistischer Unterschied (Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau p)

Alter (d)	0	1	2	5-7	8-10
Sepsisgruppe	0,24 (\pm 0,17)	0,30 (\pm 0,18)	0,16 (\pm 0,09)	0,13 (\pm 0,15)	0,16 (\pm 0,10)
n	11	11	7	11	8
ohne Infektion	0,11 (\pm 0,10)	0,10 (\pm 0,09)	0,09 (\pm 0,08)	0,08 (\pm 0,08)	0,10 (\pm 0,12)
n	89	67	47	46	25
p	0,003	0,000	0,098	0,51	0,056

Tab. 9-4: Thrombozyten-Gesamtzahl für Patienten mit bzw. ohne Infektion (Mittelwert \pm SD, in Gpt/l) und statistischer Unterschied (Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau p)

Alter (d)	0	1	2	5-7	8-10
Sepsisgruppe	185 (\pm 57)	165 (\pm 64)	157 (\pm 89)	228 (\pm 182)	274 (\pm 158)
n	11	11	8	11	8
ohne Infektion	226 (\pm 84)	202 (\pm 80)	196 (\pm 81)	282 (\pm 121)	405 (\pm 186)
n	89	72	50	46	26
p	0,065	0,15	0,35	0,14	0,084

Tab. 9-5: CRP (mg/l), Leukozyten (/nl), I/T-Quotient (%) und Thrombozyten (/nl) für alle 11 Patienten mit Sepsis													
Pat.nr.	SSW	Zeitpunkt 0				1				2			
		CRP	Leuko	ITQ	Thrombo	CRP	Leuko	ITQ	Thrombo	CRP	Leuko	ITQ	Thrombo
7	24	0	9,5	16	155	7,2	4,7	35	76	11,0	8,6	19	72
65	29	49,7	2,8	58	197	85,7	2,9	53	166	105,5	4,8	18	92
73	26	0	7,8	14	193	15,1	9,7	26	118	12,6	11,2	6	147
5	32	0	9,4	3	180	0	12,3	12	171	26,5	10,7	11	156
16	34	0	9,0	18	216	53,1	6,4	56	207	50,5	10,0	33	244
25	32	53,8	9,5	36	169	175,1	22,6	49	196	-	30,1	16	240
70	32	0	10,5	24	205	2,4	13,7	7	219	-	-	-	-
76	35	0	7,0	7	169	48,9	-	3	163	32,5	-	-	-
80	33	5,5	3,9	45	298	50,1	12,3	36	261	18,2	24,5	6	275
218	35	0	11,6	17	56	3,4	5,9	31	45	25,5	8,1	-	31
89	40	2,2	8,4	26	202	54,7	21,5	24	195	7,4	14,0	0	267

Tab. 9-6: IL-6-Serumkonzentrationen für Patienten mit bzw. ohne ANS (Mittelwert \pm SD, in pg/ml) und statistischer Unterschied (Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau p)

Alter (d)	0	1	2	5-7	8-10
ANS	292 (\pm 683)	211 (\pm 437)	111 (\pm 397)	49 (\pm 124)	12 (\pm 33)
n	33	26	25	21	13
kein ANS	245 (\pm 828)	20 (\pm 41)	5 (\pm 8)	4 (\pm 19)	14 (\pm 19)
n	67	42	20	18	8
p	0,47	0,005	0,015	0,007	0,37

Tab. 9-7: IL-6-Serumkonz. für Patienten ohne Sepsis mit bzw. ohne ANS (Mittelwert \pm SD, in pg/ml) und statistischer Unterschied (Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau p)

Alter (d)	0	1	2	5-7	8-10
ANS	78 (\pm 126)	195 (\pm 478)	31 (\pm 50)	22 (\pm 40)	13 (\pm 36)
n	27	21	19	18	11
kein ANS	119 (\pm 358)	19 (\pm 41)	3 (\pm 8)	6 (\pm 21)	19 (\pm 20)
n	62	39	18	14	6
p	0,87	0,071	0,022	0,010	0,101

Tab. 9-8: IL-6-Serumkonzentrationen für Patienten mit bzw. ohne Atemhilfe (Mittelwert \pm SD, in pg/ml) und statistischer Unterschied (Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau p)

Beatmung	Alter (d): 0	1	2	5-7	8-10
ja	285 (\pm 643)	178 (\pm 412)	133 (\pm 431)	28 (\pm 49)	20 (\pm 41)
n	46	30	21	13	8
nein	240 (\pm 886)	26 (\pm 56)	4 (\pm 8)	29 (\pm 110)	8 (\pm 16)
n	54	38	24	26	13
p	0,24	0,017	0,000	0,19	0,52

Tab. 9-9: IL-6-Serumkonzentrationen für Patienten ohne Sepsis mit bzw. ohne Atemhilfe (Mittelwert \pm SD, in pg/ml) und statistischer Unterschied (Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau p)

Alter (d)	0	1	2	5-7	8-10
ja	82 (\pm 137)	163 (\pm 450)	40 (\pm 54)	26 (\pm 50)	20 (\pm 41)
n	38	24	15	11	8
nein	125 (\pm 388)	26 (\pm 57)	2 (\pm 7)	9 (\pm 19)	10 (\pm 18)
n	51	36	22	21	9
p	0,74	0,17	0,001	0,27	0,68

Danksagung

Ich bedanke mich bei PD Dr. med. habil. Axel Hübler für die Beratung bei der Auswahl des Themas, die zuverlässige Betreuung der Arbeit sowie für seine kritischen und konstruktiven Hinweise.

Des Weiteren bedanke ich mich beim Chefarzt der Weimarer Kinderklinik, Dr. med. Thomas Rusche, für seine Motivation und Unterstützung meiner Neonatologie-Zeit in Jena und die damit in Verbindung stehende Durchführung meiner Dissertation.

Der größte Dank gilt meiner Familie, insbesondere meiner Lebenspartnerin Petra Winter, für ihren Rückhalt, ihre Kraft und ihre Geduld, die sie mir in der Zeit der Anfertigung dieser Arbeit entgegengebracht hat.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: PD Dr. med. habil. Axel Hübler,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder eine andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Weimar, den 07.06.2010

Steffen Bonitz

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Steffen Bonitz
geboren am: 22.05.1976 in Erlabrunn
Nationalität: deutsch
Familienstand: Lebenspartnerin, zwei gemeinsame Kinder

Schulausbildung

1982 - 1990 Goethe-Oberschule Breitenbrunn
1990 - 1995 Technisches Gymnasium Schwarzenberg
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

1995 - 1996 Zivildienst im Kreiskrankenhaus Erlabrunn

Studium

1996 - 2002 Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Abschluß: Staatsexamen

Berufliche Tätigkeit:

01/03 - 12/06 Arzt im Praktikum / Assistenzarzt am Sophien- und Hufeland-
klinikum Weimar, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
01/07 - 12/07 Assistenzarzt am Universitätsklinikum Jena, Klinik für
Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin
01/08 - 09/08 Assistenzarzt in der kinderärztlichen Gemeinschaftspraxis Dipl.-
Med. G. Wesarg, D. Rühling und Dr. med. R. Thiem in Weimar
seit 10/08 Assistenzarzt am Sophien- und Hufelandklinikum Weimar,
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
seit 02/09 Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin

Weimar, den 07.06.2010